



TRABAJO FIN DE MÁSTER EN BIOESTADÍSTICA

PROCESO DE VALIDACIÓN DEL INFORME DE RESULTADOS ESTADÍSTICO EN ENSAYOS CLÍNICOS

JUNIO, 2018

M Carmen Romero Ferreiro

Tutores:

Dr. David Lora Pablos.

Dra. Teresa Pérez Pérez.

ÍNDICE DE CONTENIDO

GLOSARIO	1
LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMEN	4
Palabras clave	4
1.INTRODUCCIÓN	4
1.1. Ensayo clínico	4
1.2. Metodología del ensayo clínico	5
1.3. Registro de Ensayos clínicos	6
1.4. Hospital Universitario 12 de Octubre, SCReN y ensayos clínicos	7
1.5. Etapas de un ensayo clínico en la plataforma SCReN	7
1.6. Procedimientos normalizados de trabajo para ensayos clínicos	8
1.7. Informe de resultados de un ensayo clínico	9
1.8. Validación del informe de resultados estadístico	10
2.OBJETIVOS	11
3.MATERIAL Y MÉTODOS	12
3.1. Procedimiento normalizado de trabajo para la validación de resultados	12
3.1.1. Desarrollo del procedimiento de validación	12
3.1.2. Evaluación interna	16
3.2. Aplicación del PNT de validación	16
3.2.1. Ensayo clínico How Long	16
3.2.2. Ensayo clínico WOMAN	17
3.2.3. Simulación de datos y definición de las UMAs	17
3.2.4. Validación de los resultados estadísticos obtenidos	20
4. DESARROLLO DEL TRABAJO Y RESULTADOS	21
4.1. Procedimiento normalizado de trabajo para la validación de resultados	21
4.2. Implementación del PNT de validación de resultados a ensayos clínicos reales	23
4.2.1. Ensayo clínico How Long: Aplicación piloto	23
4.2.2. Ensayo clínico WOMAN: UMA 1	27
4.2.3. Ensayo clínico WOMAN: UMA 2	28
4.3. Análisis de los resultados obtenidos en ambos estudios	32
4.3.1. Discusión	32
5. CONCLUSIONES	34
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
7.ANEXO	37
I. Diccionario de variables del ensayo clínico WOMAN	38
II. Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) para la validación desarrollado	44
III. Documento de validación desarrollado	58
IV. Documento de validación relleno del ensayo clínico How Long	62
V. Ensayo clínico WOMAN: UMA 1	66
VI. Documento de validación relleno para UMA1 del ensayo clínico WOMAN	80

GLOSARIO

- Aleatorización: Procedimiento de asignación al azar de los sujetos del ensayo clínico a los grupos de tratamiento o control, reduciéndose así el sesgo.
- Bioestadístico analista: Persona encargada de realizar el análisis de datos.
- Bioestadístico revisor: Persona encargada de la revisión del informe de resultados estadísticos.
- Buenas prácticas clínicas (BPCs): Conjunto detallado de requisitos de calidad éticos y científicos del diseño, la dirección, el desarrollo, la monitorización, la auditoría, el registro, el análisis y el informe de los ensayos clínicos que garanticen la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de ensayo, así como la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico.
- Código: Combinación de letras, números u otros caracteres que tiene un determinado valor dentro de un sistema establecido.
- Cuaderno de recogida de datos (CRD): El CRD recoge todos los datos necesarios de cada participante durante un estudio de investigación.
- EudraCT: Base de datos utilizada por los reguladores nacionales de medicamentos para los datos relacionados con los protocolos de ensayos clínicos.
- Evidencia: Prueba determinante en un proceso
- Información de ejecución: Información proporcionada bien en la consola de un programa (R o Stata), o bien en el Log (SAS).
- Informe de resultados estadísticos: Documento que constituye una descripción únicamente de los resultados estadísticos obtenidos.
- Informe final de resultados: Documento que constituye una descripción escrita del ensayo clínico, en el cual las consideraciones estadísticas y clínicas de los resultados obtenidos se presentan en un solo documento en forma de tablas, gráficos o texto.
- Plan de análisis estadístico (PAE): Documento estadístico que contiene de forma técnica una elaboración más detallada de las principales características del análisis

descrito en el protocolo, e incluye procedimientos detallados para ejecutar el análisis estadístico de las variables primarias y secundarias y otros datos.

- Procedimiento (UNE-EN ISO 9000): Forma especificada para llevar a cabo una actividad o proceso.
- Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT): Instrucciones escritas y detalladas para lograr la uniformidad en la realización de una función específica.
- Proceso (UNE-EN ISO 9000): Conjunto de actividades mutuamente relacionadas o que interactúan, las cuales transforman los elementos de entrada en resultados.
- Promotor: Individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico.
- Protocolo: Documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo clínico. El término protocolo comprende las sucesivas versiones de los protocolos y sus modificaciones.
- Resultado: Información que se obtiene tras ejecutar un proceso en un sistema informático aplicado a la estadística.
- Revisión entre pares: Análisis o examen atento y cuidadoso por parte de expertos.
- SCReN: Spanish Clinical Research Network, es una estructura de apoyo a la investigación clínica y, en particular a los ensayos multicéntricos, compuesta por 29 unidades de investigación (UICECs) distribuidas por centros hospitalarios de todo el Sistema Nacional de Salud (SNS), que presta servicios en el apoyo metodológico, farmacovigilancia, estadística y gestión de datos, así como en la gestión global de proyectos, monitorización y gestión administrativa.
- Unidad mínima de análisis (UMA): Parte del plan de análisis que da sentido por sí mismo a una actividad para alcanzar un objetivo del estudio. Es determinada por el bioestadístico analista.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ❖ BPC: Buenas Prácticas clínicas.
- ❖ CRD: Cuaderno de Recogida de Datos.
- ❖ EAT: Terapia Antimicrobiana.
- ❖ FDA: United States Food and Drug Administration [ingl.: ‘Administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos’].
- ❖ IC: Intervalo de Confianza.
- ❖ ICH: International Conference on Harmonisation [ingl.: ‘Conferencia Internacional sobre Armonización’].
- ❖ ICP: Protocolo Clínico Individualizado.
- ❖ NIH: National Institutes of Health [ingl.: ‘Instituto Nacional de salud’].
- ❖ OMS: Organización Mundial de la Salud.
- ❖ PAE: Plan de Análisis Estadístico.
- ❖ PNT: Procedimiento Normalizado de Trabajo.
- ❖ RR: Riesgo Relativo.
- ❖ SCReN: Spanish Clinical Research Network [ingl.: ‘Red Española de Investigación Clínica’].
- ❖ TXA: Ácido Tranexámico.
- ❖ UMA: Unidad Mínima de Análisis.

RESUMEN

Los ensayos clínicos tienen un alto impacto en la práctica clínica y son esenciales para el avance de la ciencia. En base a los resultados obtenidos en ensayos clínicos se toman una serie de decisiones importantes sobre la salud de los futuros pacientes, por lo que es fundamental que el diseño, análisis y presentación de los datos se realice de la forma más exacta posible. Debido a estas razones, la contribución del bioestadístico es esencial en el desarrollo y realización de un ensayo clínico. SCReN, plataforma española de apoyo a los ensayos clínicos multicéntricos, realiza un gran esfuerzo por unificar procesos, construyendo para ello, procedimientos normalizados de trabajo para los diferentes aspectos de los ensayos clínicos. Ante la inexistencia actual de procedimientos de trabajo, en la propia plataforma, destinados a la validación de los informes de resultados estadísticos, el presente estudio tiene como objetivo establecer e implementar un proceso de validación de los informes de resultados estadísticos, que cumpla con los atributos de calidad exigibles dentro de los ensayos clínicos. La validación de resultados estadísticos es un proceso necesario en los ensayos clínicos, aunque la implementación en ensayos clínicos reales requerirá una mejora y adecuación del procedimiento normalizado de trabajo al proceso.

Palabras clave: Ensayo clínico, Informe de resultados estadístico, Validación, Procedimiento normalizado de trabajo, Programación.

1.INTRODUCCIÓN

1.1 Ensayo clínico

Un ensayo clínico es un estudio de investigación que se realiza para evaluar la utilidad de una intervención en voluntarios humanos. Las intervenciones pueden ser diagnósticas, preventivas o terapéuticas y puede incluir drogas, productos biológicos, dispositivos médicos o métodos de cribado. Las intervenciones también pueden incluir procedimientos cuyo objetivo es mejorar la calidad de vida o entender mejor cómo funciona la intervención en los voluntarios (1).

Los ensayos clínicos juegan un papel clave en el desarrollo de estrategias para la salud, mejorando así la atención en la comunidad. Muchos ensayos clínicos son conducidos por farmacéuticas y organizaciones afines al cuidado de la salud. Un elevado porcentaje de

ellos son conducidos con el apoyo de grupos de investigación y con el apoyo de múltiples agencias. Los ensayos varían en tamaño, incluyendo desde decenas de sujetos a varios miles, y consumen una amplia gama de recursos, tanto financieros como en términos del personal especializado requerido para llevar a cabo el ensayo (2).

1.2 Metodología del ensayo clínico

La metodología de un ensayo clínico constituye por sí misma una disciplina científica. Incluye todos los métodos necesarios para desarrollar y llevar a cabo un protocolo de ensayo clínico, la recopilación de datos, el análisis estadístico y el informe del estudio clínico, manteniendo los más altos estándares de ética y excelencia. Engloba también todos los métodos éticos y legales requeridos para la protección de los participantes en un ensayo clínico. La Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA), el instituto nacional de la salud (NIH), la Agencia Europea del medicamento, la industria farmacéutica y las instituciones académica han participado en el desarrollo metodológico de los ensayos clínico durante las últimas seis décadas (1).

Las distintas técnicas que componen la metodología de un ensayo clínico pueden ser clasificadas como clínicas, bioestadísticas, de gestión de datos o administrativas. Es frecuente encontrar aspectos agrupados en diferentes conceptos, por ejemplo, los procedimientos de diagnóstico y tratamiento médico son principalmente de naturaleza clínica, pero pueden requerir métodos bioestadísticos para su validación. El diseño experimental y los procedimientos de análisis estadístico son principalmente de naturaleza bioestadística. La informatización y la garantía de calidad de los datos recopilados en un ensayo clínico se engloban principalmente en la gestión de datos. Todos los demás procedimientos relacionados con la realización de un ensayo clínico pueden agruparse en una categoría administrativa (1).

A pesar de la reconocida importancia de esta metodología, todavía no existe un acuerdo estricto que delimite la información que debe agrupar. En el libro de Chow y Liu (2) se propone que debe especificar si el diseño incluye o no aleatorización y ciego, así como algunos aspectos del diseño estadístico, en particular la determinación del tamaño de muestra y el análisis estadístico. Piantadosi (3), considera que además de las categorías identificadas por Chow y Liu (2), también es necesario identificar correctamente la población a estudiar, incluir los procedimientos o pasos que se van a llevar a cabo para

minimizar posibles sesgos, especificar el objetivo, informar de los resultados y garantizar la ética.

1.3 Registro de Ensayos clínicos

La Organización mundial de la salud (OMS) establece que el registro de todos los ensayos clínicos es una responsabilidad científica, ética y moral (4). Se considera el registro de ensayos como la publicación de un conjunto de datos consensuados sobre el diseño, la conducción y la administración de ensayos clínicos. Actualmente existen plataformas de registro de ensayos clínicos para el intercambio responsable de información, con respaldo tanto público como privado. Estas plataformas sirven de fuente de información primaria en materia de ensayos clínicos sobre una amplia gama de enfermedades y condiciones. La información que ofrecen es útil para garantizar que las decisiones relacionadas con la salud y cuidados médicos se toman con el aval de datos científicos públicos, también para poner a disposición de la sociedad datos y resultados tanto positivos como negativos de los estudios clínicos y para evitar estudios repetitivos o no aceptables, entre otros. Entre ellas destacan el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (The European Union Clinical Trials Register) (5) y el Registro desarrollado por el Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos (6).

El Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (5) permite buscar información sobre protocolos y resultados en ensayos clínicos de intervención que se llevan a cabo en la Unión Europea (UE) y el Espacio Económico Europeo (EEE); y en ensayos clínicos realizados fuera de la UE / EEE que están relacionados con el desarrollo de la medicina pediátrica europea. Los patrocinadores envían los datos de los resultados de sus ensayos clínicos a la base de datos EudraCT y se publican en este Registro una vez que los patrocinadores hayan validado los datos.

El Registro desarrollado por el Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos (6) fue creado como resultado de la Ley de Modernización de la Administración de Alimentos y Medicamentos de 1997 (FDAMA), que requería un espacio donde registrar la información de los ensayos clínicos conducidos en Estados Unidos, actualmente es mantenida por la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) del Instituto Nacional de Salud (NIH) e incluye ensayos clínicos desarrollados en todo el mundo. La información es proporcionada y actualizada por el patrocinador o investigador principal del estudio

clínico. Los estudios generalmente son registrados cuando comienzan, y la información se va actualizando a lo largo del estudio.

1.4 Hospital Universitario 12 de Octubre, SCReN y ensayos clínicos.

Este estudio se realizó en la Unidad de Investigación Clínica y Soporte Científico del Hospital Universitario 12 de Octubre. Una de las principales funciones de esta unidad es desarrollar trabajo de investigación en Ciencias de la Salud. Para ello se coordina con otros centros, unidades y estructuras diversas de investigación cooperativa, entre las que se encuentra la Plataforma Española de Ensayos Clínicos, SCReN.

Los objetivos de SCReN son lograr un nivel avanzado de competencia técnica de los procesos relacionados con el desarrollo y gestión de la investigación clínica, garantizar el cumplimiento de requisitos legales y la competencia de los investigadores participantes en estudios de la plataforma sobre aspectos metodológicos y BPCs entre otros (7). Para ello la Plataforma SCReN se articula mediante programas internos:

- Programa de regulación y monitorización (PRM)
- Programa de farmacovigilancia (PFV)
- Programa de metodología, bioestadística y gestión de datos (PMBGD)
- Programa de coordinación y formación (PCyF)

En la Unidad del Hospital Universitario 12 de Octubre se desarrollan dos de los programas internos de SCReN, PRM y PMBGD. Facilitando así la realización de investigación clínica de excelencia y calidad, prestando el apoyo adecuado a propuestas científicamente relevantes y proporcionando su correcto desarrollo y difusión.

1.5 Etapas de un ensayo clínico en la plataforma SCReN

El proceso de un ensayo clínico presenta diferentes etapas (Figura 1) dentro de la plataforma SCReN:

1.Elaboración del protocolo (Diseño): esta fase comprende desde el inicio del protocolo hasta su aprobación.

2.Preparación de la fase experimental: transcurre desde la aprobación del protocolo hasta que se selecciona el primer sujeto.

3.Fase experimental que se compone del reclutamiento más el tratamiento:

-Reclutamiento: abarca desde el primer sujeto seleccionado hasta el último paciente aleatorizado.

-Tratamiento: comienza con el último sujeto que se aleatoriza y termina con la última visita del último sujeto.

4.Cierre de la base de datos: comprende desde la última visita del último sujeto hasta el cierre de la base datos.

5.Resultados preliminares: desde el cierre de la base de datos hasta los resultados estadísticos preliminares.

6.Resultados Definitivos: desde los resultados estadísticos preliminares hasta la obtención de los resultados finales.

7.Informe final: comprende desde la obtención de los resultados preliminares hasta la aprobación del informe final integrado (Clínica más Estadística).

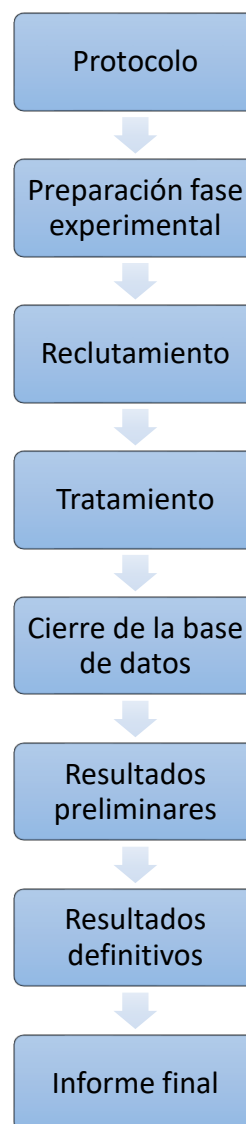


Figura 1. Fases de un ensayo clínico dentro de SCReN.

1.6 Procedimientos normalizados de trabajo para ensayos clínicos

Los ensayos clínicos se realizan de acuerdo con los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) de cada promotor. Los PNTs son procedimientos escritos de manera uniforme, con instrucciones detalladas para registrar las operaciones de rutina, los procesos y las prácticas seguidas dentro de una organización. En la investigación clínica, los PNT ayudan a definir las prácticas estándar del grupo (por ejemplo, unidad, división, departamento, institución, etc.) y los procesos diarios realizados para asegurar la ejecución de las tareas de investigación de acuerdo con las guías de buenas prácticas

clínicas, pautas institucionales, estatales y federales. Los PNTs deben contener los detalles adecuados para guiar claramente al personal de investigación a través de un procedimiento particular y, de ese modo, establecer la uniformidad en las funciones cotidianas del departamento (8). Cada PNT debe tener un objetivo específico, pero debe estar escrito en un formato general que pueda ser seguido fácilmente por un público amplio. Al establecer los procesos definidos, la función principal de un PNT es evitar específicamente las desviaciones de procedimiento. Todas estas características se especifican en algunas guías existentes para la elaboración de PNTs (9, 10).

Desde la plataforma de SCReN se está realizando un gran esfuerzo por unificar procesos, construyendo para ello, PNTs para los diferentes aspectos de los ensayos clínicos: PNT para el diseño del CRD, PNT para validación de datos, PNT para análisis de datos, etc.

1.7 Informe de resultados de un ensayo clínico

La contribución del bioestadístico al diseño y análisis de los ensayos clínicos es esencial (11). Las guías desarrolladas por expertos ICH, E-3, E-6, E-9 (12, 13, 14) (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use) relacionan los aspectos que deben quedar plasmados en las partes estadísticas de un ensayo clínico. Otra referencia de interés es el artículo “Guidelines for Statistical Reporting in Articles for Medical Journals. Amplifications and Explanations” (15) donde se especifica y explica en detalle cada uno de los elementos estadísticos que debe contener un estudio clínico.

Un ensayo clínico conlleva una gran cantidad de documentos. Una de las partes más importantes en un ensayo clínico es proporcionar el informe de resultados. El Informe de resultados final de un ensayo clínico es una descripción escrita del ensayo, donde las consideraciones estadísticas y clínicas de los resultados obtenidos se presentan en un sólo documento. El informe de resultados final se basa en lo expresado en el informe de resultados estadístico elaborado por el bioestadístico. El informe estadístico debe seguir el principio básico establecido por la ICH: “toda la información del ensayo clínico debe ser registrada, manejada y almacenada de forma que permita su comunicación y verificación exacta” (13). La correcta presentación y realización del informe de resultados estadístico es necesario para obtener un informe final veraz.

La mayoría de las guías, recomendaciones y PNTs existentes para el diseño, análisis y presentación de resultados finales (16) reflejan los principios científicos que deben incluir los documentos de un ensayo clínico; pero entre ellos no existe ninguno referente al informe de resultados estadístico. Tal y como se especifica en algunos artículos, los ensayos clínicos deben tener una política más clara predefinida para el análisis de datos e informe estadístico (17), por tanto, se considera importante que una vez que se ha llevado a cabo el estudio, los resultados estadísticos obtenidos deben ser verificados, con rigurosas pruebas y análisis (18) para garantizar la calidad del informe de resultados estadístico. Existen muchas posibles fuentes de error, por lo que un paso necesario para la validación es determinar si un procedimiento o resultado es correcto y minimizar así los errores.

1.8 Validación del informe de resultados estadístico

La FDA define la validación como "establecimiento de evidencia documentada que proporcione un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla con sus especificaciones y atributos de calidad". La validación es un proceso que comienza con la definición de los requisitos y termina asegurando que las necesidades se cumplan consistentemente (19).

La validación de resultados estadísticos en el ámbito de los ensayos clínicos es el proceso de revisión de la programación estadística para la obtención de los análisis e informes de resultados que comenzará una vez que se hayan validado los datos (Figura 2). Esto implica que, además de reunir los criterios técnicos que aseguren la validez de los resultados, deben ser realizados con una serie de garantías, que permitan obtener resultados comparables.

La razón de mayor peso para implementar un riguroso plan de validación es que en la mayoría de los ensayos clínicos se toman decisiones importantes sobre la salud de los sujetos en base a los resultados obtenidos en el estudio, si la información que se presenta es incorrecta, la vida de las personas podría estar en riesgo. Por lo que es esencial que

todos los datos de un ensayo clínico se presenten de la forma más exacta posible, de manera que esas decisiones se puedan tomar de forma apropiada (20).

Existen algunos estudios que apoyan la necesidad de la validación de los resultados estadísticos y proponen que las mejores prácticas para realizar análisis e informar de resultados estadísticos implican, por ejemplo, que todos los coautores tengan copias de los datos, y que al menos dos de los autores ejecuten de forma independiente todos los análisis (21).

Un aspecto a tener en cuenta durante el proceso de validación es que no es suficiente con decir que algo se ha validado, sino que es preciso tener una prueba que lo demuestre. Además, es necesaria la utilización una serie de documentos durante el proceso de validación entre los que se incluyen, aunque no es excluyente, el cuaderno de recogida de datos (CRD), el protocolo y el plan de análisis estadístico (PAE). La validación de los resultados estadísticos se debe llevar a cabo antes de proporcionar el informe de resultados final.

Hasta el momento, no existe ningún PNT en SCReN dirigido a la validación de resultados estadísticos que establezca las recomendaciones a seguir por los bioestadísticos a la hora de validar los programas que proporcionan los resultados y facilitar un informe de resultados estadístico de calidad.

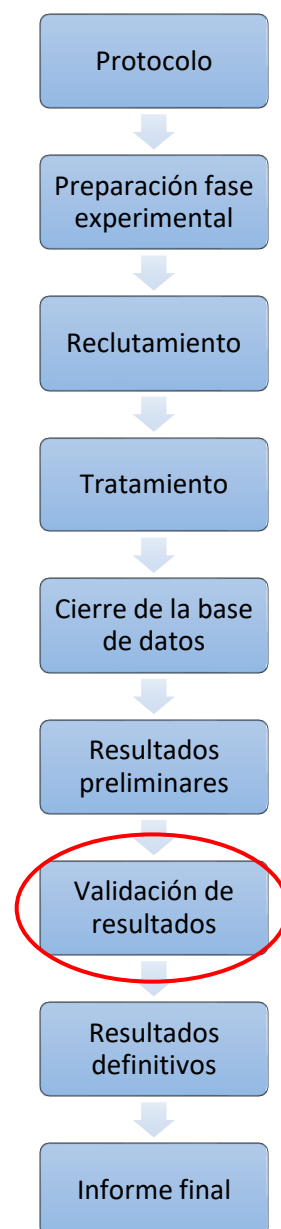


Figura 2. Fases de un ensayo clínico en SCReN añadiendo la fase de validación.

2.OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo es establecer un procedimiento normalizado de trabajo para la validación de los resultados estadísticos en el ámbito de la programación en ensayos clínicos.

3.MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Procedimiento normalizado de trabajo (PNT) para la validación de resultados estadísticos

3.1.1 Desarrollo del PNT para la validación de resultados estadísticos

Inicialmente se buscaron en la literatura diferentes guías y recomendaciones en el campo de los ensayos clínicos que pudieran servir de modelo para la elaboración del procedimiento. Se revisaron diseños de procedimientos normalizados de trabajo existentes que cumplieran con los requisitos descritos en la guía sobre la elaboración y control de procedimientos normalizados de trabajo de la plataforma SCReN. Esta guía de SCReN fue utilizada para el desarrollo de la estructura del PNT de validación junto con otras guías existentes para la elaboración de PNTs (9, 10).

Posteriormente, siguiendo el libro para la validación de ensayos clínicos de SAS (20) se estableció el contenido que debía contemplar el PNT de validación. El PNT debe detallar el proceso de validación de resultados estadísticos. El paso previo antes de empezar con el proceso de validación es definir la unidad mínima de análisis (UMA). Corresponde con cada una de las divisiones que el bioestadístico analista hace del análisis completo. El proceso de validación que se describe en este apartado se debe repetir para cada UMA.

En la búsqueda de un diseño optimizado para el proceso de validación de resultados estadísticos, se determinó como necesario los siguientes requisitos metodológicos:

Primero, es necesario establecer un plan a seguir a la hora de validar los resultados estadísticos, indicando las partes incluidas en el proceso y su orden:

1. **Validación del código programado.** El código debe ser fácil de leer y contener suficientes comentarios para entender que se está haciendo y a veces, el por qué. Debe ser coherente con los detalles descritos en el correspondiente apartado del protocolo y el plan de análisis. Es importante que el código se revise ya que, si es correcto y cumple con los criterios anteriormente descritos, se reduce la posibilidad de encontrar grandes problemas en los resultados finales.
2. **Exploración de la información proporcionada por el software al ejecutar el código.** Este apartado hace referencia a los mensajes o avisos en la consola en el caso de estar trabajando con R o Stata, y a la revisión del log en el caso de SAS. Antes de examinar los resultados finales, es necesario revisar la información del

programa, cualquier aviso, nota o mensaje de error debe verificarse y en caso necesario, el código deberá corregirse. También es importante comprobar el número de observaciones de un paso a otro. A veces, es posible obtener resultados inesperados, aunque la salida del código no contenga avisos o notas, esto puede deberse a que el número de observaciones no sea el correcto.

3. **Revisión de los resultados.** Aunque existen diferentes tipos de resultados y de datos, los procedimientos utilizados para validar los resultados finales son similares. Es necesario comprobar que el formato en el que se presentan se ajusta a lo indicado en el protocolo y en el PAE del ensayo clínico.

Segundo, recoger las directrices a seguir en el supuesto de encontrar errores en los resultados, ya que el objetivo final es emitir un informe de resultados válido.

Por último, contemplar el correcto almacenaje de la información generada en este proceso. Se debe crear una estructura de carpetas clara e intuitiva para que cualquier bioestadístico implicado pueda encontrar la información de manera sencilla.

Para facilitar el seguimiento del proceso de validación en la práctica, se decidió incluir un documento de validación en forma de lista de verificación para garantizar las comprobaciones necesarias.

Con la información recabada y siguiendo los requisitos metodológicos descritos anteriormente, se elaboró el PNT para la validación de resultados estadísticos que se dividió en siete secciones. El PNT se inicia con una portada donde aparece el control de cambios de las diferentes versiones y el control de firmas con los autores. En las tres primeras secciones se incluye el objetivo para el que fue desarrollado, el alcance del documento y un apartado de terminología. En la cuarta sección se detallan las actividades del proceso de validación para garantizar la calidad de los resultados estadísticos en los ensayos clínicos. Esta sección pauta que el proceso de la validación se debe realizar para cada UMA establecida, y establece como metodología la revisión entre pares por parte de dos bioestadísticos. Se detalla el plan de validación anteriormente descrito. Asimismo, se especifica como debe rellenarse el documento de validación y se establece la estructura de carpetas a seguir para almacenar la información generada. Por último, se detalla cómo deben proceder los bioestadísticos cuando se encuentren errores o discrepancias en los resultados obtenidos. En la quinta sección se concretan cuáles son las responsabilidades de los bioestadísticos implicados en este proceso. Consecutivamente aparece la sexta

sección con las referencias bibliográficas y finalmente la séptima sección que corresponde al anexo donde se incluye un esquema de la estructura de carpetas de SCReN y el documento de validación.

El documento de validación se elaboró en forma de lista de verificación, para ello se tuvieron en cuenta las fases del plan de validación establecido en el PNT: revisión del código, revisión de la información de ejecución del código y verificación de los resultados. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura para identificar la metodología y otros artículos que podrían ser de utilidad para la lista de comprobación. Se reunió a los bioestadísticos de la unidad, y se debatió qué puntos se consideraba importante revisar a la hora de validar los resultados estadísticos. Se sintetizó la información relevante sobre cada fase del plan de validación y se establecieron los ítems de interés para la lista de verificación. Solo se conservaron aquellos elementos que se consideraron fundamentales para el proceso de validación (ver Tabla 1). Finalmente se decidió añadir casillas dentro de cada ítem para marcar las opciones correspondientes, con el fin de hacer el trabajo más rápido y sencillo. Además, la lista incorpora una columna a la derecha para el revisor.

Sección	ítem	Descripción
Código		
Tipo de código	1	Identificar la finalidad para la que se ha generado el código: manejo de datos, creación de tablas...etc.
Nº de variables implicadas	2	Facilitar el número de variables que se están utilizando.
Tipo de variable	3	Indicar el tipo de variables con las que se está trabajando.
Método estadístico	4	Determinar el procedimiento estadístico utilizado.
Tipo de contraste	5	Describir cuando proceda el tipo de contraste realizado en el ensayo clínico.
Nivel de significación	6	Indicar cuando proceda el nivel de significación utilizado en el análisis.

Población	7	Identificar la población que se está utilizando en el análisis.
Información de ejecución del código		
Notas, avisos o errores	8	Examinar las notas, avisos o errores, para en caso de ser necesario subsanar los errores en el código o realizar las modificaciones oportunas.
Nº de observaciones	9	Identificar el número de observaciones de un paso a otro para determinar si es correcto.
Resultados obtenidos		
Presentación	10	Determinar si la presentación de las variables es adecuada según lo establecido en el protocolo y PAE del ensayo.
Nº de sujetos	11	Comprobar que el número de sujetos incluidos en los resultados corresponda con la población indicada.
Coherencia	12	Indicar si los resultados presentados son coherentes (valores, signos...etc.)
Información que se aporta	13	Comprobar si se aportan todos los resultados requeridos en el protocolo y en el PAE y describir el tipo de información aportada.
Títulos, pies de figura y abreviaturas	14	Determinar que los títulos, los pies de las figuras y las abreviaturas correspondan con lo establecido en el PAE del ensayo.

Tabla 1. Ítems incluidos en el documento de validación final.

3.1.2 Evaluación Interna

El PNT junto con el documento de validación fueron presentados a las personas que componen la Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario 12 de Octubre para su evaluación. Tras la evaluación interna se hicieron una serie de modificaciones en el documento con el objetivo de mejorar la calidad. Después se distribuyeron de nuevo los documentos revisados a un grupo más grande. Con la retroalimentación, se consideraron todas las anotaciones y se redactó una penúltima versión, que luego se distribuyó al grupo para recibir comentarios. Después de considerar sus comentarios, se elaboró una versión final del PNT y del documento de validación.

3.2 Aplicación del PNT de validación

Una vez desarrollado el PNT, se puso en práctica para comprobar si realmente era un documento operativo. El procedimiento normalizado de trabajo se aplicó a 2 ensayos clínicos reales, ensayo clínico How Long y ensayo clínico WOMAN, de los que se obtuvo la información a través de las páginas del Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (5) y del Registro desarrollado por el Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos (6), descritas en el apartado 1.3. Posteriormente, se llevó a cabo la validación del informe de resultados estadístico de ambos estudios con el PNT desarrollado.

Todos los análisis de este trabajo se han llevado a cabo utilizando el software SAS, Versión 9 de SAS System para Windows (22).

3.2.1 Ensayo clínico How Long.

How Long es un ensayo clínico de superioridad, abierto, aleatorizado, controlado, y de fase IV realizado en seis hospitales académicos en España, en el que se estudiaba la optimización del tiempo de aplicación de terapia antimicrobiana (EAT) en pacientes con neoplasias hematológicas, que sufría neutropenia febril (23).

Objetivo principal del estudio How Long: Establecer si un protocolo clínico individualizado (ICP) es superior al método estándar de recuperación de neutropenia

(recuento de neutrófilos $> 0.5 \times 10^9$ cels/L) para determinar la interrupción de EAT en un paciente hematológico con neutropenia febril (FN).

Variable principal: Número de días libres de EAT.

Ramas del ensayo: Grupo de sujetos que recibe ICP y grupo de sujetos con protocolo estándar.

Contraste de hipótesis: Se estableció como hipótesis alternativa que la diferencia de medias es mayor al límite de superioridad establecido.

Test propuesto en el protocolo: T de Student unilateral (superioridad) para dos muestras independientes, $\alpha=0.05$.

3.2.2 Ensayo clínico WOMAN

El estudio WOMAN es un ensayo clínico internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de fase III en el que se estudia el efecto de la administración temprana de ácido tranexámico (TXA) sobre la mortalidad, la histerectomía y otras morbilidades en mujeres con hemorragia posparto (24).

Objetivo principal del estudio WOMAN: Proporcionar evidencia de si el agente antifibrinolítico ácido tranexámico reduce la mortalidad, la histerectomía y otras morbilidades en mujeres con hemorragia postparto diagnosticada clínicamente.

Variable principal: Muerte o Histerectomía.

Ramas del ensayo: Grupo de sujetos que recibe TXA y grupo de sujetos con placebo.

3.2.3 Simulación de datos y definición de las UMAs

Para el ensayo clínico How Long la información de partida se obtuvo a través del Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (5). Con la información proporcionada en el protocolo del ensayo clínico (25) y en el artículo publicado con los resultados (23) se simuló una base de datos basándose en las características de los pacientes del ensayo (Tabla 2). No se pudo obtener para este ensayo clínico el PAE por lo que se desconocía la presentación exacta de los resultados.

Rama con ICP	Rama con método estándar
n=78	n=79
Nº días libres de EAT $\sim N(16.1 ; 6.3)$	Nº días libres de EAT $\sim N(13.6 ; 7.2)$

Tabla 2. Información de la variable Número de días libres de EAT según la rama de tratamiento.

Una vez simulados los datos se realizó el análisis marcado en el protocolo para comparar ambos grupos.

Se ha definido como UMA, los análisis llevados a cabo para conseguir el objetivo principal.

En el caso del ensayo clínico WOMAN se obtuvo tanto el protocolo del ensayo clínico (26) como el PAE (27), además del artículo con los resultados publicados (24), a través del Registro del registro de ensayos clínicos del NIH de Estados Unidos (6).

En base a la información obtenida (frecuencia relativa, condicionada y marginal) procedente del artículo publicado (24) se simularon un total de 20 variables, todas ellas categóricas, teniendo en cuenta las correlaciones obtenidas entre las variables.

Con la información proporcionada en el PAE y siguiendo el PNT desarrollado se establecieron cinco UMAs. Cada UMA corresponde a una tabla de resultados, especificadas en el PAE (27).

UMA 1: corresponde con la Tabla 1 del PAE (página 4) (27), en la que se presentó las características basales de los participantes antes de la aleatorización. Para esta UMA se realizó una tabla de frecuencias.

UMA 2: corresponde con la Tabla 2 del PAE (página 5) (27), en ella se estudió el efecto del ácido tranexámico (TXA) sobre el objetivo principal: muerte o histerectomía y el objetivo secundario: muerte. Para esta UMA se calculó el porcentaje de sujetos en cada categoría, se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson como prueba principal entre las ramas del estudio y también se proporcionó el riesgo relativo (RR) con su Intervalo de confianza (IC) 95%.

UMA 3: corresponde con la Tabla 3 del PAE (página 6) (27), en ella se estudió el efecto del ácido tranexámico (TXA) sobre la muerte o la histerectomía por subgrupos. Para esta UMA se calcularon los p-valores del modelo de regresión logística para evaluar si el

efecto del tratamiento difería según las categorías de los subgrupos. También se incluyó el RR con su IC 99%.

UMA 4: corresponde con la Tabla 4 del PAE (página 8) (27), donde se estudió el efecto del ácido tranexámico (TXA) en eventos tromboembólicos, necesidad de cirugía, transfusión y nivel de dependencia. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson como prueba principal y se proporcionó el RR con IC 95%.

UMA 5: corresponde con la Tabla 5 del PAE (página 9) (27), en ella se estudiaron las Complicaciones. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson como prueba principal. Se proporcionó el RR con IC 95%.

El Anexo I recoge el diccionario de variables descritas en el protocolo (26) creado para el estudio (Figura 3).

Con los datos simulados y las UMAs establecidas se procedió a realizar el análisis establecido para cada UMA en el PAE (27).

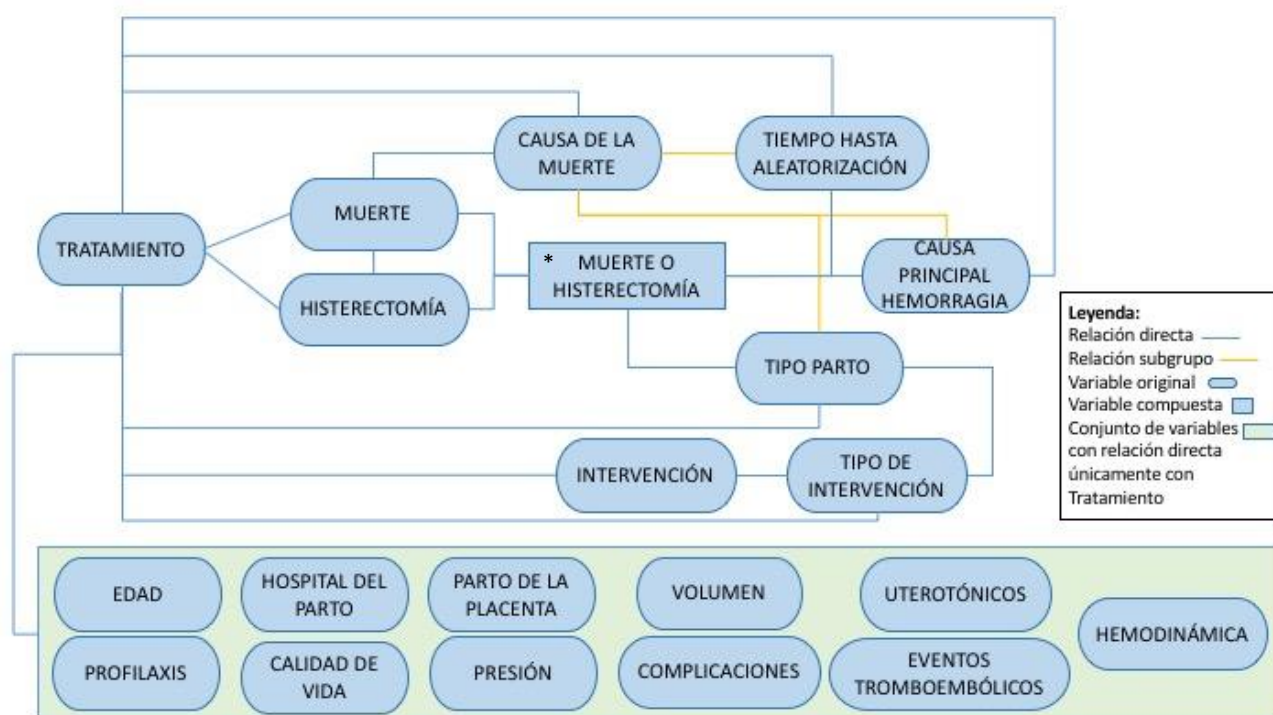


Figura 3. Esquema de las relaciones entre las variables generado a partir de los resultados.

*Variable compuesta creada a partir de las variables Muerte e Histerectomía

3.2.4 Validación de los resultados estadísticos obtenidos

Tras obtener los resultados del análisis se dio paso a la validación utilizando el PNT y el documento de validación para tal fin. Tal y como se establece en el PNT hubo un bioestadístico analista (a partir de aquí, se llamará siempre analista) que realizó los análisis y validó sus resultados de acuerdo con el PNT (teniendo en cuenta el código, la información proporcionada por el software al ejecutar dicho código y el resultado obtenido); y un bioestadístico revisor (a partir de aquí, se llamará siempre revisor) que se encargó de revisar la validación siguiendo también las directrices del PNT y llevando a cabo los procedimientos necesarios para la comprobación de resultados.

Atendiendo al PNT desarrollado en este trabajo, en el que se detalla el proceso de validación, esta fue la secuencia a seguir para cada UMA:

1.El analista realizó los procedimientos estipulados en el PAE, guardando según las indicaciones del PNT el código generado para ello, la información de ejecutar el código y el propio resultado obtenido.

2.El analista validó sus resultados rellenando el documento de validación. Para ello revisó:

- 1º El código generado, para asegurar que estuviese en consonancia con lo que se solicitaba en el PAE.

- 2º La información de ejecutar el código en busca de errores o avisos.

- 3º Los resultados, para comprobar si eran correctos.

3. Una vez realizada la validación por parte del analista, toda la información se le transfirió al revisor.

4. El revisor validó los resultados rellenando el documento de validación y siguiendo los mismos pasos que el analista (punto 2).

4. DESARROLLO DEL TRABAJO Y RESULTADOS

4.1 Procedimiento normalizado de trabajo (PNT) para la validación de resultados

El principal resultado obtenido en este estudio es un procedimiento normalizado de trabajo (PNT) para la validación de resultados estadísticos (documento completo en Anexo II) que cumple con la normativa propia de SCReN. En él, se indican las pautas y la metodología a seguir en el proceso de validación, descritas en el apartado 3. Incluye además un diagrama de flujo del plan de validación (Figura 4). Se aporta también el documento de validación en forma de lista de verificación (documento completo en Anexo III). Éste cuenta con una parte para rellenar la información general del ensayo y a continuación la lista de verificación. Esta lista de verificación se compone de 14 ítems (Tabla 3).

Tras la elaboración de los documentos, el proceso de validación descrito en el PNT (Anexo II) junto con el documento de validación (Anexo III) se aplicó, por parte de dos bioestadísticos, a los resultados de cada una de las UMAs establecidas en los dos ensayos clínicos simulados en este estudio.

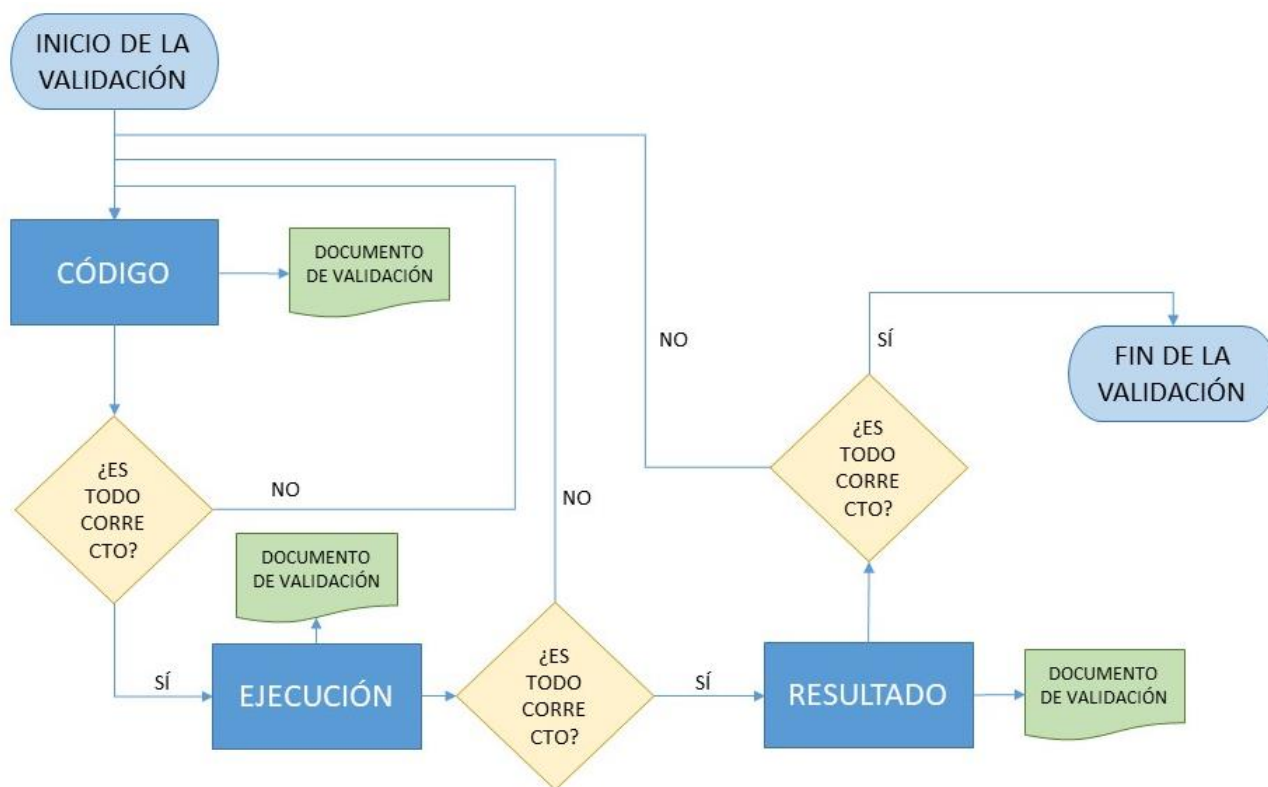


Figura 4. Diagrama de flujo del plan de validación establecido en el PNT.

Código		Revisor
<p>1.Tipo de código (marque todas las casillas necesarias):</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Manejo de datos <input type="checkbox"/> Funciones <input type="checkbox"/> Otros </div> <div> <input type="checkbox"/> Procedimientos para el análisis de datos <input type="checkbox"/> Creación de tablas, listas o figuras </div> </div> <p>*En caso de marcar manejo de datos especificar:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Unión de bases de datos <input type="checkbox"/> Datos perdidos <input type="checkbox"/> Otros </div> <div> <input type="checkbox"/> Trasformación de variables <input type="checkbox"/> Datos atípicos </div> </div>		<input type="checkbox"/>
2.Indique número de variables implicadas (incluyendo la variable objetivo):		<input type="checkbox"/>
<p>3.Tipo de variables (sin incluir la variable objetivo) (marque todas las casillas necesarias):</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Continuas <input type="checkbox"/> Categóricas </div> <div> <input type="checkbox"/> Discretas <input type="checkbox"/> Otros </div> </div>		<input type="checkbox"/>
<p>4.Método estadístico utilizado (marque todas las casillas necesarias):</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> T Test <input type="checkbox"/> Wilcoxon <input type="checkbox"/> Modelo </div> <div> <input type="checkbox"/> Anova <input type="checkbox"/> Otros </div> </div>		<input type="checkbox"/>
<p>5.Tipo de contraste:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Superioridad <input type="checkbox"/> Igualdad </div> <div> <input type="checkbox"/> No inferioridad <input type="checkbox"/> No procede </div> </div>		<input type="checkbox"/>
<p>6.Nivel de significación utilizado:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> 0.01 <input type="checkbox"/> Otro </div> <div> <input type="checkbox"/> 0.05 <input type="checkbox"/> No procede </div> </div>		<input type="checkbox"/>
<p>7.Población utilizada:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Intención de tratar <input type="checkbox"/> Otra </div> <div> <input type="checkbox"/> Por protocolo </div> </div>		<input type="checkbox"/>

Ejecución		Revisor
<p>8.Existen avisos ("warnings"), notas o errores (en la consola o Log) de los programas creados:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Sí </div> <div> <input type="checkbox"/> No </div> </div> <p>*En caso de que existan indicar como se procedió:</p>		<input type="checkbox"/>
<p>9.El número de observaciones de un paso a otro es el correcto (corresponde con el indicado en el protocolo y en el PAE):</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Sí </div> <div> <input type="checkbox"/> No </div> </div> <p>*Indicar número de observaciones:</p>		<input type="checkbox"/>

Resultados		Revisor
10. La presentación de las variables es adecuada: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/>
11. Corresponde el número de sujetos con la población establecida: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No *Indicar número de sujetos:		<input type="checkbox"/>
12. Son coherentes los resultados (valores, signos...etc): <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/>
13. Se aportan de forma correcta todos los resultados requeridos en el protocolo y PAE para cada variable: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No *Indicar tipo de información que se aporta (marque todas las casillas necesarias): <input type="checkbox"/> Estadística descriptiva <input type="checkbox"/> Medidas de efecto <input type="checkbox"/> p-valores <input type="checkbox"/> Intervalos de confianza/probabilidad <input type="checkbox"/> Otros		<input type="checkbox"/>
14. Los títulos, pies de figuras y abreviaturas corresponden con las establecidas en el PAE: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede <input type="checkbox"/> Se desconoce		<input type="checkbox"/>

Tabla 3. Lista de verificación del documento de validación incluido en el PNT.

4.2 Implementación del PNT de validación de resultados estadísticos a ensayos clínicos reales

4.2.1 Ensayo clínico How Long: Aplicación piloto.

Utilizando la base de datos simulados, el analista llevó a cabo los análisis establecidos en el protocolo y PAE del ensayo clínico. Posteriormente, el revisor validó los resultados. Se revisó primero el código generado (Figura 5), y se fue rellenando el documento de validación (Tabla 4).

```
*tabla de medias;
proc means data=How2;
    var Dias;
    By Tratamiento;
run;
*ttest upper H0=3 ;
proc ttest data=How2 H0=3 plots(only shownull)=interval sides=U;
    class Tratamiento;
    var Dias;
run;
```

Figura 5. Código generado para el análisis del ensayo clínico How Long.

Código	
	Revisor
1.Tipo de código: <input checked="" type="checkbox"/> Procedimientos para el análisis de datos	✓
2.Indique número de variables implicadas (incluyendo la variable objetivo): 2	✓
3.Tipo de variables (sin incluir la variable objetivo): <input checked="" type="checkbox"/> Continuas	✓
4.Método estadístico utilizado: <input checked="" type="checkbox"/> T Test	✓
5.Tipo de contraste: <input checked="" type="checkbox"/> Superioridad	✓
6.Nivel de significación utilizado: <input checked="" type="checkbox"/> 0.05	✓
7.Población utilizada: <input checked="" type="checkbox"/> Intención de tratar	✓

Tabla 4. Lista de verificación correspondiente al código.

Después se revisó la información proporcionada en SAS al ejecutar el código (Figura 6) y se rellenó la parte del documento de validación correspondiente (Tabla 5).

```

6  *tabla de medias;
7  proc means data=How2;
8      var Dias;
9      By Tratamiento;
10 run;
NOTE: Writing HTML Body file: sashtml.htm
NOTE: There were 157 observations read from the data set WORK.HOW2.
NOTE: PROCEDURE MEANS used (Total process time):
      real time          0.22 seconds
      cpu time           0.21 seconds
11  *ttest upper H0=3 ;
12  proc ttest data=How2 H0=3 plots(only shownull)=interval sides=U;
13      class Tratamiento;
14      var Dias;
15  run;
NOTE: PROCEDURE TTEST used (Total process time):
      real time          0.50 seconds
      cpu time           0.25 seconds

```

Figura 6. Información proporcionada en SAS al ejecutar el código del análisis del ensayo clínico How Long.

Ejecución	
8.Existen avisos (“warnings”), notas o errores (en la consola o Log) de los programas creados: <input checked="" type="checkbox"/> Sí *En caso de que existan indicar como se procedió: no se hizo nada, notas habituales en SAS	Revisor ✓
9.El número de observaciones de un paso a otro es el correcto (corresponde con el indicado en el protocolo y en el PAE): <input checked="" type="checkbox"/> Sí *Indicar número de observaciones: 157	✓

Tabla 5. Lista de verificación correspondiente a la información de ejecución del código.

Por último, se revisaron los resultados obtenidos para el objetivo principal del ensayo clínico How Long (Tabla 6 y Tabla 7), y se completó el documento de validación con la información restante (Tabla 8).

Tratamiento	Method	Mean	95% CL Mean		Std Dev	95% CL Std Dev	
1		16.2416	14.8587	17.6245	6.1336	5.2992	7.2823
2		13.1149	11.5858	14.6440	6.8267	5.9031	8.0955
Diff (1-2)	Pooled	3.1267	1.4120	Infty	6.4916	5.8424	7.3045

Tabla 6. Estadística descriptiva de la variable Nº de días libres de EAT en ambos grupos de tratamiento, y diferencia de medias. Tratamiento 1 = ICP, Tratamiento 2= método estándar.

Method	Variances	DF	t Value	Pr > t
Pooled	Equal	155	0.12	0.4514

Tabla 7. Contraste de hipótesis mediante T de Student.

Resultados	
	Revisor
10.La presentación de las variables es adecuada: <input checked="" type="checkbox"/> Sí	✓
11.Corresponde el número de sujetos con la población establecida: <input checked="" type="checkbox"/> Sí *Indicar número de sujetos: 157	✓
12.Son coherentes los resultados (valores, signos...etc): <input checked="" type="checkbox"/> Sí	✓
13.Se aportan de forma correcta todos los resultados requeridos en el protocolo y PAE para cada variable: <input checked="" type="checkbox"/> Sí *Indicar tipo de información que se aporta: <input checked="" type="checkbox"/> Estadística descriptiva <input checked="" type="checkbox"/> p-valores <input checked="" type="checkbox"/> Intervalos de confianza/probabilidad	✓
14.Los títulos, pies de figuras y abreviaturas corresponden con las establecidas en el PAE: <input checked="" type="checkbox"/> Se desconoce	✓

Tabla 8. Lista de verificación correspondiente a los resultados obtenidos para el ensayo clínico How Long.

De acuerdo con el PNT y con el documento de validación (ver en Anexo IV documento completo relleno), no se encontraron discrepancias entre ambos bioestadísticos, y los resultados proporcionados fueron válidos.

4.2.2 Ensayo clínico WOMAN: UMA 1

Tras la simulación y el análisis de los datos se obtuvo el resultado para la UMA 1. El código utilizado para generar el resultado, la información de ejecutar el código (Log) en SAS y los resultados obtenidos para esta UMA se adjuntan en el Anexo V. Una vez obtenido los resultados se procedió a la validación rellenando el documento de validación (Tabla 9). En este caso no se encontraron discrepancias entre ambos bioestadístico, simplemente el revisor anotó algunos comentarios en el documento de validación acerca del formato de la tabla (ver documento de validación completo en Anexo VI). La UMA 1 fue aprobada, proporcionando de esta manera los resultados correspondientes validados.

Código	
1.Tipo de código: <input checked="" type="checkbox"/> Creación de tablas, listas o figuras	✓
2.Indique número de variables implicadas (incluyendo la variable objetivo): 11	✓
3.Tipo de variables (sin incluir la variable objetivo): <input checked="" type="checkbox"/> Categóricas	✓
4.Método estadístico utilizado: <input checked="" type="checkbox"/> Otros Tablas de frecuencia	✓
5.Tipo de contraste: <input checked="" type="checkbox"/> No procede	✓
6.Nivel de significación utilizado: <input checked="" type="checkbox"/> No procede	✓
7.Población utilizada: <input checked="" type="checkbox"/> Intención de tratar	✓
Ejecución	
8.Existen avisos ("warnings"), notas o errores (en la consola o Log) de los programas creados: <input checked="" type="checkbox"/> Sí *En caso de que existan indicar como se procedió: no se hizo nada, notas habituales.	✓
9.El número de observaciones de un paso a otro es el correcto (corresponde con el indicado en el protocolo y en el SAP): <input checked="" type="checkbox"/> Sí *Indicar número de observaciones: 20060	✓

Resultados	
10. La presentación de las variables es adecuada: <input checked="" type="checkbox"/> Sí	✓
11. Corresponde el número de sujetos con la población establecida: <input checked="" type="checkbox"/> Sí *Indicar número de sujetos: 20060	✓
12. Son coherentes los resultados (valores, signos...etc): <input checked="" type="checkbox"/> Sí	✓
13. Se aportan de forma correcta todos los resultados requeridos en el protocolo y SAP para cada variable: <input checked="" type="checkbox"/> Sí *Indicar tipo de información que se aporta: <input checked="" type="checkbox"/> Estadística descriptiva	✓
14. Los títulos, pies de figuras y abreviaturas corresponden con las establecidas en el SAP: <input checked="" type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/>

Tabla 9. Resumen de la lista de verificación rellena para la UMA 1 del ensayo clínico WOMAN.

4.2.3 Ensayo clínico WOMAN: UMA 2

Tras la simulación y el análisis de los datos se obtuvo el resultado para la UMA 2 (Tabla 10). Una vez validado por el analista se pasó toda la información al revisor quien detectó al rellenar el documento de validación (Tabla 11) algunos errores en los porcentajes presentados en la tabla y en el formato (Figura 7), por lo que siguiendo las directrices establecidas en el PNT se puso en contacto con el analista para revisar la UMA 2.

Tabla 2 Efecto del ácido tranexámico (TXA) sobre la muerte o la histerectomía									
	New	TXA	PCTN1	Placebo	PCTN	RR	LowerCL	UpperCL	p_valor
Muerte (cualquier causa)	206	41.616	229	44.553	0.8958	0.7436	1.0791	0.2464	
Muerte por Sangrado	129	26.061	163	31.712	0.7881	0.6266	0.9912	0.0413	
Muerte por Embolia pulmonar	10	2.020	14	2.724	0.7113	0.3161	1.6006	0.4081	
Muerte por Fallo en los órganos	26	5.253	17	3.307	1.5230	0.8270	2.8050	0.1738	
Muerte por Sepsis	19	3.838	11	2.140	1.7201	0.8190	3.6125	0.1470	
Muerte por Eclampsia	2	0.404	6	1.167	0.3319	0.0670	1.6442	0.1555	
Muerte por otras causas	20	4.040	18	3.502	1.1065	0.5857	2.0904	0.7552	
Histerectomía	329	66.465	349	67.899	0.9388	0.8096	1.0885	0.4027	
Muerte o Histerectomía	495	100.000	514	100.000	0.9590	0.8503	1.0816	0.4952	

* p valores de la prueba chi-cuadrado de Pearson

Tabla 10. Primer resultado obtenido para la UMA 2 del ensayo clínico WOMAN.

Código		Revisor
<p>1. Tipo de código:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Manejo de datos <input checked="" type="checkbox"/> Procedimientos para el análisis de datos</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Creación de tablas, listas o figuras</p> <p>*En caso de marcar manejo de datos especificar:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Unión de bases de datos <input checked="" type="checkbox"/> Transformación de variables</p>		✓
2. Indique número de variables implicadas (incluyendo la variable objetivo): 5		✓
<p>3. Tipo de variables (sin incluir la variable objetivo):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Categóricas</p>		✓
<p>4. Método estadístico utilizado:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Otros Chi cuadrado</p>		✓
<p>5. Tipo de contraste:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Igualdad</p>		✓
<p>6. Nivel de significación utilizado:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 0.05</p>		✓
<p>7. Población utilizada:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Intención de tratar</p>		✓

Ejecución		Revisor
<p>8. Existen avisos ("warnings"), notas o errores (en la consola o Log) de los programas creados:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí</p> <p>*En caso de que existan indicar como se procedió: no se hizo nada, notas habituales.</p>		✓
<p>9. El número de observaciones de un paso a otro es el correcto (corresponde con el indicado en el protocolo y en el PAE):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí</p> <p>*Indicar número de observaciones: depende de cada variable.</p>		✓

Resultados		Revisor
<p>10. La presentación de las variables es adecuada:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí</p>		✓
<p>11. Corresponde el número de sujetos con la población establecida:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí</p> <p>*Indicar número de sujetos: 10051 para TXA y 10009 para placebo.</p>		✓
<p>12. Son coherentes los resultados (valores, signos...etc):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí</p>		<input type="checkbox"/>
<p>13. Se aportan de forma correcta todos los resultados requeridos en el protocolo y PAE para cada variable:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí</p>		<input type="checkbox"/>

*Indicar tipo de información que se aporta:		
<input checked="" type="checkbox"/> Estadística descriptiva	<input checked="" type="checkbox"/> Medidas de efecto	
<input checked="" type="checkbox"/> p-valores	<input checked="" type="checkbox"/> Intervalos de confianza/probabilidad	
14. Los títulos, pies de figuras y abreviaturas corresponden con las establecidas en el PAE:		<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Sí		

Tabla 11. Resumen de la lista de verificación rellena para la UMA 2 del ensayo clínico WOMAN.

Aprobación del revisor

☐ Aprobado

☒ Pendiente de revisión

Comentarios:

Los porcentajes proporcionados no corresponden al total de sujetos en cada grupo.
Los encabezados deberían corregirse, por ejemplo: "RR" sustituir por "Riesgo relativo (IC 95%)".
Las categorías en la tabla no aparecen en el orden propuesto en el PAE.

Figura 7. Comentarios del revisor en el documento de validación.

Al revisar los resultados, se encontraron problemas específicamente en los ítems 12, 13 y 14 del documento de validación. En los ítems 12 y 13, al realizar un PROC FREQ para comprobar las frecuencias se observó que los porcentajes proporcionados no eran coherentes ni correctos ya que en la variable conjunta muerte o histerectomía el número de mujeres representaba el 100% en ambos grupos de tratamiento según los resultados proporcionados cuando realmente representaba alrededor de un 3%. Siguiendo el plan de validación establecido en el PNT, al detectar errores en los resultados se procedió a revisar el código. Se detectó el error en el código, en el que al crear variables dummy solo se crearon dos categorías, en vez de tres, juntando una de las categorías con los datos perdidos (Figura 8). En el ítem 14 se encontró que algunos títulos no se proporcionaban según lo establecido en el PAE del ensayo clínico.

Código erróneo	Código corregido
<pre> data WOMAN5; set WOMAN2; if Muerte=1 then Mort=1; if Muerte=0 or Muerte=. then Mort=.; if Histerectomia=1 then Hist=1; if Histerectomia=0 or Histerectomia=. then Hist=.; if Hist=1 or Mort=1 then junt=1; output; run;</pre>	<pre> data WOMAN5; set WOMAN2; if Muerte=1 then Mort=1; if Muerte=0 then Mort=0; if Muerte=. then Mort=.; if Histerectomia=1 then Hist=1; if Histerectomia=0 then Hist=0; if Histerectomia=. then Hist=.; if Hist=1 or Mort=1 then junt=1; if Hist=0 and Mort=0 then junt=0; if Hist=. and Mort=. then junt=.; output; run;</pre>

Figura 8. Detección de errores en el código de la UMA 2.

Tras corregir los errores se generó una segunda versión de los resultados de la UMA 2 que volvieron a ser validados siguiendo las directrices establecidas en el PNT. Este proceso fue repetido hasta que hubo un consenso entre ambos bioestadísticos para proporcionar unos resultados correctos (Tabla 12).

Tabla 2 Efecto del ácido tranexámico (TXA) sobre la muerte o la histerectomía

New	TXA	Placebo	Riesgo relativo (IC 95%)	p_valor
Muerte o Histerectomía	495 (4.92 %)	514 (5.14 %)	0.939 (0.833 ; 1.059)	0.3061
Muerte (cualquier causa)	206 (2.05 %)	229 (2.29 %)	0.876 (0.728 ; 1.056)	0.1643
Muerte por sangrado	129 (1.28 %)	163 (1.63 %)	0.88 (0.77 ; 1.006)	0.0578
Muerte por embolia pulmonar	10 (0.1 %)	14 (0.14 %)	0.794 (0.361 ; 1.748)	0.5658
Muerte por fallo en los órganos	26 (0.26 %)	17 (0.17 %)	1.7 (0.95 ; 3.042)	0.0697
Muerte por sepsis	19 (0.19 %)	11 (0.11 %)	1.92 (0.936 ; 3.938)	0.0693
Muerte por eclampsia	2 (0.02 %)	6 (0.06 %)	0.371 (0.076 ; 1.816)	0.2012
Muerte por otras causas	20 (0.2 %)	18 (0.18 %)	1.235 (0.672 ; 2.269)	0.4954
Histerectomía	329 (3.27 %)	349 (3.49 %)	0.94 (0.811 ; 1.09)	0.4116

* p valores de la prueba chi-cuadrado de Pearson

Tabla 12. Resultado final validado para la UMA 2 del ensayo clínico WOMAN.

4.3 Análisis de los resultados obtenidos en ambos estudios

Se aplicó el mismo procedimiento en todas las UMA. En total se validaron 6 UMAs (entre ambos estudios). El analista validó cada UMA sin encontrar errores en su análisis, aunque en algunos casos hizo anotaciones en el documento de validación sobre el formato ya que ciertos resultados no pudieron ser proporcionados exactamente como se planteaban en el PAE del ensayo. Se encontró que el revisor detectó algunos errores en las UMAs del ensayo WOMAN, se procedió en todos los casos de la misma manera explicada en el punto 4.2.3.

En la mayoría de los casos en los que se detectaron discrepancias por parte del revisor, el error fue detectado en los propios resultados o en el código. En ninguno de los casos se detectaron errores por la información de ejecución del código. Se plantea la duda de si realmente es necesario guardar la información obtenida de ejecutar el código por parte del analista y comprobarla por parte del revisor en el proceso de la validación. Por ello, se contempla la exclusión de la parte referente a la información de ejecución en el PNT desarrollado.

4.3.1 Discusión

Algunos autores plantean la programación independiente por parte de ambos bioestadísticos para el proceso de validación (20). En este estudio se descartó esa posibilidad debido a que en los ensayos clínicos los informes de resultados tienen una gran extensión. Esta alternativa conllevaría un gran coste, al ser necesario disponer de dos bioestadísticos para generar los resultados del ensayo clínico por duplicado. Además, consumiría también mucho tiempo y esfuerzo, ya que se generarían demasiados resultados que comparar, y en algunos casos dos bioestadísticos de forma independiente no tendrían por qué llegar al mismo modelo final, pudiendo ser correctos ambos análisis. Por tanto, aunque la programación independiente inicialmente parece la mejor elección a la hora de detectar ciertos errores en los resultados, en el caso de los ensayos clínicos no es la elección más viable. La opción planteada en el PNT desarrollado es una revisión entre pares. De esta forma se pueden evitar errores ya que no es suficiente con revisar los resultados, sino que es necesario que el revisor lleve a cabo una serie de comprobaciones. Esta alternativa se determina como la más eficaz y viable en el caso de los ensayos clínicos dentro de SCReN.

La estructura de almacenamiento de la información propuesta en el PNT resultó ser práctica a la hora del intercambio de información entre los dos bioestadístico. Al ser una estructura común para todas las UMAs facilita la búsqueda tanto de la información a revisar, como de los documentos de validación.

Tras la utilización del documento de validación (Anexo III) se detectaron algunos problemas. El punto 6 del documento hace referencia al nivel de significación utilizado, pero no especifica en qué parte del análisis de la UMA que se está validando. Por ejemplo, en caso de construir un modelo multivariante pudiera ser que no se utilizase el mismo nivel de significación para los modelos univariantes en los que se estudia qué variables se deben incluir en el multivariante, que para la interpretación del modelo multivariante final. Esto ha generado dudas a la hora de rellenar esa casilla del documento.

Otro aspecto importante en todo proceso de validación es el tiempo que se invierte (20). En este estudio se tuvo en cuenta el tiempo utilizado para rellenar el documento de validación por parte de ambos bioestadísticos, para probar si además de ser operativo, era un proceso rápido, ya que la intención de este trabajo es mejorar la calidad de los resultados estadísticos, pero sin aumentar la carga de trabajo de los bioestadísticos de forma excesiva. Se observó que rellenar el documento de validación llevaba unos pocos minutos en el caso del analista, mientras que, en el caso del revisor, implicaba mucho más tiempo. Esto era algo esperable, dado que, en el caso del analista, él mismo había realizado el análisis y, por tanto, era más sencillo rellenar el documento. Por el contrario, el revisor primero tenía que estudiar y entender el código y los resultados proporcionados por el analista para poder rellenar el documento, lo que supone más tiempo.

Por otra parte se ha comprobado que el PNT sí ha resultado un documento útil para el estudio How Long (ver documento de validación relleno para How Long en Anexo IV), ya que incluye toda la información necesaria para la validación. Sin embargo, en el estudio WOMAN se observó que el documento de validación no resulta del todo práctico, ya que no proporciona exactamente el resultado para el que fue desarrollado. En particular no quedan recogidos algunos puntos esenciales para facilitar su revisión. Esta discrepancia podría deberse a la diferencia de complejidad entre ambos estudios. En el estudio piloto How Long, la UMA elegida consistía en un único test de hipótesis y al ser un proceso más sencillo y corto el documento de validación sí resultó operativo. En cambio, en el estudio WOMAN las UMAs elegidas eran tablas que conllevaban más de

un análisis y más trabajo en cuanto al formato. Por tanto, según aumenta la complejidad, son necesarias una serie de comprobaciones de los resultados por parte del revisor que no se contemplaron en el documento de validación. Esto indica que es necesaria hacer una revisión del documento de validación creado en este estudio, antes de aplicarlo en los ensayos clínicos más complejos y que por tanto requieran de un mayor número de análisis estadísticos.

Finalmente, se destacan algunas limitaciones del estudio que serán objeto de mejora en futuros trabajos. En primer lugar, al no tener acceso a los datos brutos de los ensayos clínicos hubo que trabajar con datos simulados. En segundo lugar, es un estudio reducido en el que solo se validaron 6 UMAs pertenecientes a dos ensayos clínicos. En tercer lugar, aunque se observa que el PNT de validación es operativo y permiten proporcionar resultados válidos y de calidad es un proceso que consume demasiado tiempo para el revisor. Por último, el estudio se llevó a cabo a nivel interno de la unidad del Hospital Universitario 12 de Octubre, participando solo bioestadísticos de la misma unidad.

En fases futuras de este estudio se revisará el documento de validación, para crear un documento más específico y encaminado a la revisión de los resultados, que, aunque lleve más tiempo, proporcione la información necesaria para la validación. Además, se repetirá el proceso con un número mayor de bioestadísticos para verificar la operatividad.

5. CONCLUSIONES

- La validación de los resultados estadísticos en ensayos clínicos es un proceso necesario para proporcionar resultados de calidad y que representen la realidad.
- El PNT desarrollado en este trabajo es una herramienta que permite estructurar el proceso de validación y ayudar a validar los resultados estadísticos.
- El documento de validación deberá ser revisado y modificado para orientarlo a las comprobaciones del revisor.
- Los procesos de validación requieren que haya al menos dos bioestadísticos implicados para asegurar resultados válidos.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peace KE, Che D-G. Clinical Trial Methodology. Florida: Chapman & Hall/CRC; 2011.
2. Chow SC, Liu JP. Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies. 2.^a ed. New York: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
3. Piantadosi S. Clinical Trials: A Methodological Perspective. New York: John Wiley & Sons; 1997.
4. OMS | Bienvenido a la ICTRP de la OMS [Internet]. WHO. [citado 31 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/ict rp/es/>
5. EU Clinical Trials Register [Internet]. [citado 3 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
6. ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 3 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
7. SCReN Spanish Clinical Research Network [Internet]. [citado 24 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.scren.es/>
8. Hecht GBSPMHMDBPA. SOPs in Clinical Research [Internet]. [citado 3 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.appliedclinicaltrials online.com/sops-clinical-research>
9. US EPA O. Guidance for Preparing Standard Operating Procedures, EPA QA/G-6 [Internet]. US EPA. 2007 [citado 3 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.epa.gov/quality/guidance-preparing-standard-operating-procedures-epa-qag-6-march-2001>
10. Wendy B, Graham B. Standard Operating Procedures for clinical research personnel - part 23. Qual Assur J. 1 de marzo de 2005;9(1):40-9.
11. Bren L. The advancement of controlled clinical trials. FDA Consumer Magazine [Internet]. 2007 [citado 3 de mayo de 2018]; Disponible en: http://www.fda.gov/fdac/features/2007/207_trials.html
12. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. E3: Structure and Content of Clinical Study Reports. En London, England: European Medicines Agency; 1995. Disponible en: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
13. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. E6(R1): Good Clinical Practice: Consolidated Guideline. En London, England: European Medicines Agency; 1996. Disponible en: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
14. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Statistical Principles for Clinical Trials E9. En London, England: European Medicines Agency; 1998.

15. BAILAR JC, MOSTELLER F, MOSTELLER F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: Amplifications and explanations. *Ann Intern Med.* 1 de febrero de 1988;108(2):266-73.
16. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 24 de marzo de 2010;340:332.
17. Pocock SJ, Hughes MD, Lee RJ. Statistical problems in the reporting of clinical trials. A survey of three medical journals. *N Engl J Med.* 13 de agosto de 1987;317(7):426-32.
18. DeMets DL, Cook TD, Buhr KA. Guidelines for Statistical Analysis Plans. *JAMA.* 19 de 2017;318(23):2301-3.
19. FDA: 21 CFR - Code of Federal Regulations [Internet]. [citado 5 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>
20. Carol I. Matthews, Brian C. Shilling. Validating Clinical Trial Data Reporting with SAS® [Internet]. SAS Institute; 2008. 224 p. Disponible en: https://www.sas.com/store/books/categories/usage-and-reference/validating-clinical-trial-data-reporting-with-sas-/prodBK_59404_en.html#
21. Wicherts JM, Bakker M, Molenaar D. Willingness to Share Research Data Is Related to the Strength of the Evidence and the Quality of Reporting of Statistical Results. *PLOS ONE.* 2 de noviembre de 2011;6(11):e26828.
22. SAS software. Copyright © 2018 SAS Institute Inc. SAS and all other SAS Institute Inc. product or service names are registered trademarks or trademarks of SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.
23. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol.* 1 de diciembre de 2017;4(12):e573-83.
24. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 27 de mayo de 2017;389(10084):2105-16.
25. Clinical Trials Register [Internet]. [citado 8 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005152-34/ES>
26. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials.* 16 de abril de 2010;11:40.
27. Shakur H, Roberts I, Edwards P, Elbourne D, Alfirevic Z, Ronsmans C. The effect of tranexamic acid on the risk of death and hysterectomy in women with post-partum haemorrhage: statistical analysis plan for the WOMAN trial. *Trials.* 17 de mayo de 2016;17:249.

7.ANEXO

- I. Diccionario de variables del ensayo clínico WOMAN
- II. Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) para la validación desarrollado
- III. Documento de validación desarrollado
- IV. Documento de validación relleno del ensayo clínico How Long
- V. Ensayo clínico WOMAN: UMA 1
- VI. Documento de validación relleno para UMA1 del ensayo clínico WOMAN

ANEXO I

EFFECT OF EARLY TRANEXAMIC ACID ADMINISTRATION ON MORTALITY,
HYSTERECTOMY, AND OTHER MORBIDITIES IN WOMEN WITH
POST-PARTUM HAEMORRHAGE (WOMAN): AN INTERNATIONAL,
RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

DICCIONARIO DE VARIABLES PARA
DATA SET Simulacion_WOMAN.TXT

Definición de variables:					
Variable	Descripción	Comentarios	Longitud Máxima	Tipo	Codificación
id	Número único asignado a cada formulario de entrada		5	Numérica	Rango de 1 a 20060
Tratamiento	Tipo de tratamiento		1	Entero	0 = Placebo 1 = TXA
Edad (1)	Edad del paciente en años		2	Numérica	Rango de 1 a 99
Parto_hosp	El parto fue en el mismo hospital donde se trató la PPH		1	Entero	0 = No 1 = Si
Tipo_parto	Tipo de parto		1	Entero	0 = Vaginal 1 = Por cesárea
Tiempo_aleat (1)	Tiempo desde el parto hasta la aleatorización en horas		2	Numérica	Rango de 0 a 48
Placenta	Parto completo de la placenta		1	Entero	0 = No 1 = Si
Causa_hemo	Causa principal de la hemorragia		1	Entero	0 = Atonía uterina 1 = Placenta previa 2 = Trauma quirúrgico 3 = Otros
Presion (1)	Presión sistólica en mmHg		3	Numérica	Rango de 30 a 190
Volumen (1)	Volumen de sangre perdida en mL		4	Numérica	Rango de 0 a 2000
Profilaxis	Profilaxis uterotónica		1	Entero	0 = No 1 = Si
Hemodinamica	Presencia de signos de inestabilidad hemodinámica		1	Entero	0 = No 1 = Si

Definición de variables:					
Variable	Descripción	Comentarios	Longitud Máxima	Tipo	Codificación
Muerte	Fallecimiento del individuo por cualquier causa		1	Entero	0 = No 1 = Si
Causa_muerte	Causa de la muerte		1	Entero	1 = Sangrado 2 = Embolia pulmonar 3 = Fallo en los órganos 4 = Sepsis 5 = Eclampsia 6 = Otro
Histerectomía	Necesidad de histerectomía	Sin contar las previas al estudio	1	Entero	0 = No 1 = Si
Intervencion	Necesidad de intervención quirúrgica		1	Entero	0 = No 1 = Si
Tipo_Intervencion	Tipo de intervención quirúrgica requerida		1	Entero	1 = Tamponamiento intrauterino 2 = Extracción manual de la placenta 3 = Embolización 4 = Sutura de refuerzo 5 = Ligamiento arterial 6 = Laparotomía
Tromboembolia	Eventos tromboembólicos		1	Entero	1 = Trombosis venosa profunda 2 = Embolia pulmonar 3 = Infarto de miocardio 4 = Derrame
Transfusion (2)	Tipo de trasfusión sanguínea		1	Entero	1 = Sangre pura 2 = Células sanguíneas rojas 3 = Plasma congelado 4 = Otros productos sanguíneos 5 = Cualquier transfusión
Trans_Unidades (2)	Unidades de la transfusión sanguínea		4	Númerica	Rango de 100 a 5000

Definición de variables:					
Variable	Descripción	Comentarios	Longitud Máxima	Tipo	Codificación
Complicaciones	Tipo de complicaciones existentes		1	Entero	1 = Fallo renal 2 = Fallo cardíaco 3 = Fallo respiratorio 4 = Fallo hepático 5 = Sepsis 6 = Convulsiones
Cant_uterotonic	Cantidad de uterotónicos recibidos		1	Entero	0 = Ninguno 1 = Al menos uno
Oxitocina	Tipo de uterotónico		1	Entero	0 = No 1 = Si
Ergometrina	Tipo de uterotónico		1	Entero	0 = No 1 = Si
Misoprostol	Tipo de uterotónico		1	Entero	0 = No 1 = Si
Prostaglandina	Tipo de uterotónico		1	Entero	0 = No 1 = Si
Calidad	Calidad de vida		1	Entero	1 = Movilidad 2 = Cuidado propio 3 = Actividades usuales 4 = Dolor 5 = Ansiedad/Depresión

Modificación al diccionario de variables

(1) Variables Transformadas

Definición de variables:					
Variable	Descripción	Comentarios	Longitud Máxima	Tipo	Codificación
Edad	Edad del paciente en años		1	Entero	1 = <16 2 = 16-25 3 = 26-33 4 = >34
Tiempo_aleat	Tiempo desde el parto hasta la aleatorización en horas		1	Entero	0 = ≤1 1 = >1 & ≤3 2 = >3
Presion	Presión sistólica en mmHg		1	Entero	0 = ≥90 mmHg 1 = <90 mmHg
Volumen	Volumen de sangre perdida en mL		1	Entero	0 = ≤500 1 = >500 & ≤1000 2 = >1000 & ≤1500 3 = >1500

(2) Variables de las que no se dispone ningún tipo de información

Definición de variables:					
Variable	Descripción	Comentarios	Longitud Máxima	Tipo	Codificación
Transfusion	Tipo de trasfusión sanguínea		1	Entero	1 = Sangre pura 2 = Células sanguíneas rojas 3 = Plasma congelado 4 = Otros productos sanguíneos 5 = Cualquier transfusión
Trans_Unidades	Unidades de la transfusión sanguínea		4	Númerica	Rango de 100 a 5000

ANEXO II

		SOP-PMGD
	Procedimiento Normalizado de Trabajo para la VALIDACIÓN DEL INFORME DE RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE UN ENSAYO CLÍNICO	Edición: 3 Fecha entrada en vigor: Página 1 de 12

VALIDACIÓN DEL INFORME DE RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE UN ENSAYO CLÍNICO

Control de Cambios:	
Edición	Modificaciones respecto a la edición anterior
01	No aplicable al ser la primera edición del procedimiento.
02	Epígrafe 4.1 Se modifica la metodología de la validación. Epígrafe 4.2 Se añade diagrama de flujo. Epígrafe 4.3 Se modifica de acuerdo con la estructura de carpetas establecida en SCReN. Apartado 5. Se modifican algunas responsabilidades. Apartado 7. Se añade el esquema de carpetas de SCReN. Se corrigen erratas sin trascendencia técnica.
03	Apartado 3. Se añaden definiciones. Apartado 7. Se modifica el documento de validación. Se reemplaza la palabra salida por resultado en todo el documento. Se corrigen erratas sin trascendencia técnica.

Control de firmas	
Elaborado por: (Firma y fecha)	
M CARMEN ROMERO	

		SOP-PMGD
	Procedimiento Normalizado de Trabajo para la VALIDACIÓN DEL INFORME DE RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE UN ENSAYO CLÍNICO	Edición: 3 Fecha entrada en vigor: Página 2 de 12

ÍNDICE

1. OBJETIVO	3
2. ALCANCE	3
3. TERMINOLOGÍA	3
4. PROCEDIMIENTO	4
4.1. Metodología de la validación	5
4.2. Plan de validación.....	5
4.3. Gestión de los documentos del informe de resultados estadístico	7
4.4. Documento de validación	8
4.5. Discrepancias y gestión de los cambios	10
5. RESPONSABILIDADES.....	10
6. BIBLIOGRAFÍA	11
7. ANEXO	12

		SOP-PMGD
	Procedimiento Normalizado de Trabajo para la VALIDACIÓN DEL INFORME DE RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE UN ENSAYO CLÍNICO	Edición: 3 Fecha entrada en vigor: Página 3 de 12

1. OBJETIVO

El propósito de este Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) es definir el método a seguir para la validación del informe de resultados estadísticos de un ensayo clínico.

2. ALCANCE

Este Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) se aplicará a cualquier ensayo clínico, ya sea o no de SCReN, donde exista un proceso de análisis de datos que se desarrolle en la Unidad de Soporte Científico del Hospital Universitario 12 de Octubre ubicado en Madrid.

3. TERMINOLOGÍA

- Bioestadístico analista: Persona encargada de definir las unidades mínimas de análisis y del análisis de datos.
- Bioestadístico revisor: Persona encarga de la revisión del informe de resultados estadísticos.
- Código: Combinación de letras, números u otros caracteres que tiene un determinado valor dentro de un sistema establecido.
- Cuaderno de recogida de datos (CRD): El CRD recoge todos los datos necesarios de cada participante durante un estudio de investigación.
- Documento: Información y su medio de transporte.
- Evidencia: Prueba determinante en un proceso.
- Información de Ejecución: Información proporcionada bien en la consola de un programa (R o Stata), o bien en Log (SAS).
- Informe de resultados estadísticos: Documento que constituye una descripción únicamente de los resultados estadísticos obtenidos.

		SOP-PMGD
	Procedimiento Normalizado de Trabajo para la VALIDACIÓN DEL INFORME DE RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE UN ENSAYO CLÍNICO	Edición: 3 Fecha entrada en vigor: Página 4 de 12

- Informe final de resultados: Documento que constituye una descripción escrita del ensayo clínico, en el cual las consideraciones estadísticas y clínicas de los resultados obtenidos se presentan en forma de tablas, gráficos e integrados en un solo documento.
- Plan de análisis estadístico (PAE): Documento estadístico que contiene, de forma técnica, una elaboración más detallada de las principales características del análisis descrito en el protocolo. El PAE incluye procedimientos detallados para ejecutar el análisis estadístico, junto con otros datos.
- Procedimiento (UNE-EN ISO 9000): Forma especificada para llevar a cabo una actividad o proceso.
- Proceso (UNE-EN ISO 9000): Conjunto de actividades mutuamente relacionadas o que interactúan, las cuales transforman elementos de entrada en resultados.
- Resultado: Información o resultado que sale procesado por un sistema informático.
- Protocolo: Documento que describe el objetivo(s), el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización del ensayo. (ICH)
- Revisión entre pares: Análisis o examen atento y cuidadoso por parte de expertos.
- Unidad mínima de análisis (UMA): Parte del plan de análisis que da sentido por sí mismo a una actividad para alcanzar el objetivo del estudio. Es determinada por el bioestadístico.

4. PROCEDIMIENTO

La validación de resultados de un ensayo clínico es el proceso de revisión de la programación estadística para la obtención de los análisis e informes de resultados que comenzará una vez que se hayan validado los datos (ver procedimiento de trabajo específico del promotor). El informe de resultados estadístico será validado y se proporcionará evidencia documentada de la validación. La validación tendrá lugar antes de la publicación de los resultados finales del ensayo.

		SOP-PMGD
	Procedimiento Normalizado de Trabajo para la VALIDACIÓN DEL INFORME DE RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE UN ENSAYO CLÍNICO	Edición: 3 Fecha entrada en vigor: Página 5 de 12

4.1 Metodología de la validación

Los resultados se validarán mediante revisión entre pares, por parte de dos bioestadísticos. Uno de los bioestadísticos será el encargado de definir con el plan de análisis estadístico cada UMA del estudio, y posteriormente realizará los procedimientos necesarios para obtener los resultados, a este bioestadístico se le denominará bioestadístico analista. Este bioestadístico deberá validar sus propios resultados antes de presentar su informe de resultados estadísticos. El segundo bioestadístico asignado revisará la programación estadística (código, e información de la ejecución) y los resultados proporcionados por el bioestadístico analista, a este segundo estadístico se le denominará bioestadístico revisor. Si la validación es correcta se procederá a la elaboración del informe final de resultados.

Los bioestadísticos implicados en el desarrollo del programa para la obtención de resultados deberán disponer y consultar determinados documentos involucrados en un ensayo clínico como:

- Protocolo
- Plan de análisis estadístico (PAE)
- Bases de datos y CRD

4.2 Plan de validación

El proceso de validación se realizará a través de un Plan de validación (Figura 1). Se aplicará la validación a cada UMA establecida, utilizando para ello el documento de validación (SOP-PMBGD ww). Este proceso se divide en tres partes que deben ser validadas en el siguiente orden: Código, Información de la ejecución del programa y el resultado obtenido.

	Procedimiento Normalizado de Trabajo para la VALIDACIÓN DEL INFORME DE RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE UN ENSAYO CLÍNICO	SOP-PMGD Edición: 3 Fecha entrada en vigor: Página 6 de 12
--	--	---

Código

Existen diferentes tipos de código dependiendo del objetivo: código para el manejo de datos, procedimientos para la realización del análisis de datos, código para la creación de tablas, listas y figuras, y funciones.

El código generado para la UMA deberá:

- Ser coherente con el apartado del protocolo y del plan de análisis para el que se realiza.
- Ser legible y entendible.
- Tener suficientes comentarios para que otro estadístico pueda leer y entender que se está haciendo.
- No contener errores.

Información de la ejecución del programa

El informe de ejecución del programa deberá estar en consonancia con el código generado. Deberá revisarse en busca de aviso de error o notificaciones. En caso de manejo de datos o selección de casos, se deberá comprobar el número de observaciones y variables notificados en el informe.

Este paso de la validación estará condicionado al programa estadístico con el que se esté trabajando.

Resultado

Los elementos obtenidos podrán ser del tipo: Base de datos, tablas, listas, figuras o resultados de procedimiento. Para el proceso de validación de los resultados será necesario tener en cuenta los siguientes apartados:

- El resultado obtenido deberá estar en consonancia con el código ejecutado.

	Procedimiento Normalizado de Trabajo para la VALIDACIÓN DEL INFORME DE RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE UN ENSAYO CLÍNICO	SOP-PMGD Edición: 3 Fecha entrada en vigor: Página 7 de 12
--	--	---

-Comprobar que los resultados sean coherentes con la población de análisis, las variables de estudio y el procedimiento estadístico. Este paso dependerá del tipo de elemento que se haya obtenido.

-Comprobar la precisión ortográfica en los títulos de las columnas y filas, comprobar los pies de página, y que todo el contenido se ajusta a las especificaciones del protocolo y PAE.

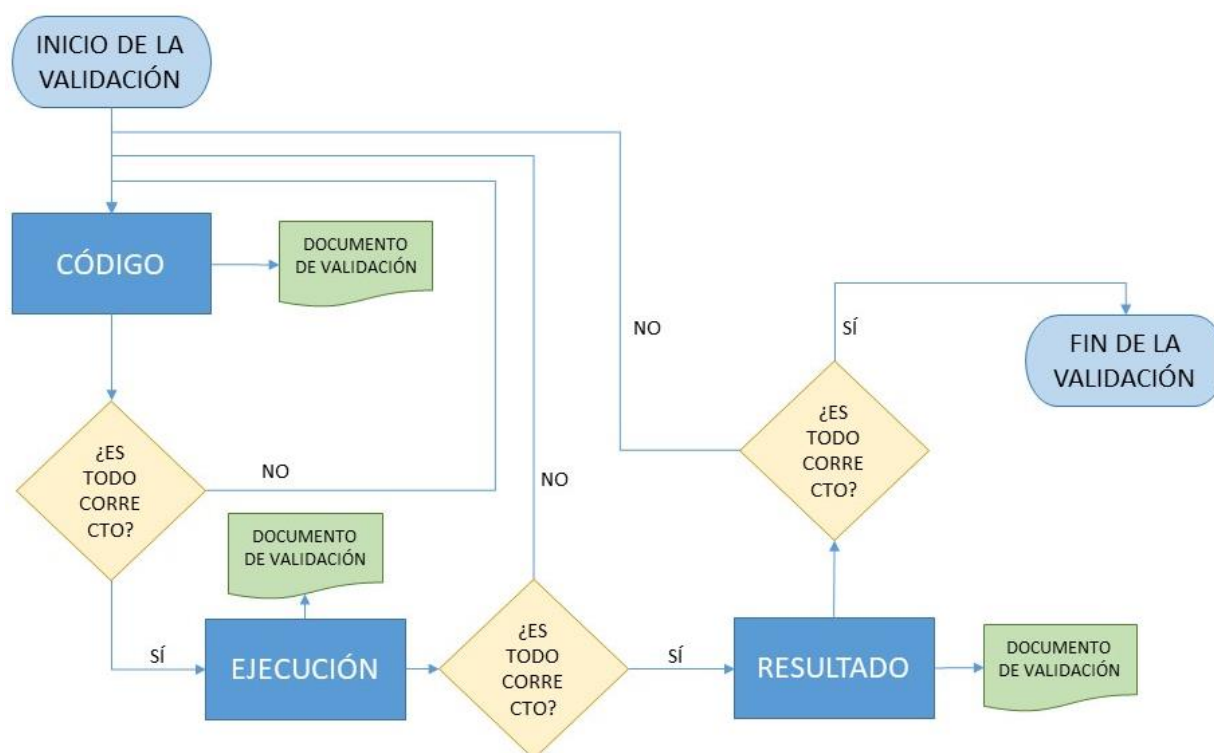


Figura 1. Diagrama de flujo del plan de validación.

4.3 Gestión de los documentos del informe de resultados estadísticos

Los documentos generados en la programación deberán ser almacenados en orden e identificados correctamente. Todos los documentos y ficheros se guardarán siguiendo la estructura de carpetas estadísticas de SCReN (ANEXO).

		SOP-PMGD
	Procedimiento Normalizado de Trabajo para la VALIDACIÓN DEL INFORME DE RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE UN ENSAYO CLÍNICO	Edición: 3 Fecha entrada en vigor: Página 8 de 12

En el apartado de “Análisis”, dentro de la carpeta “Programas finales de análisis” se deberán almacenar los ficheros que contengan el código de programación y en la carpeta “Ejecución de los programas finales” la información de ejecución de los programas para cada UMA (Figura 2). Dentro de la carpeta “Resultado final del análisis” se guardarán los resultados obtenidos en cada una de las UMA (Figura 3).

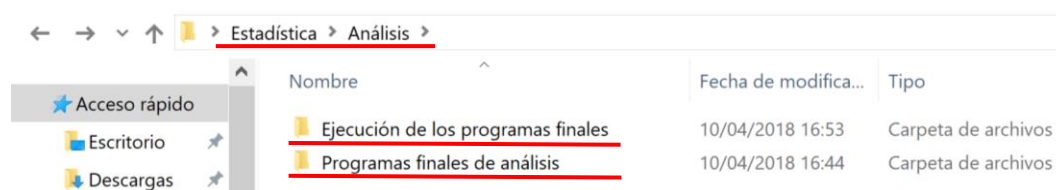


Figura 2. Carpeta Programas finales de análisis y Carpeta Ejecución de los programas finales.

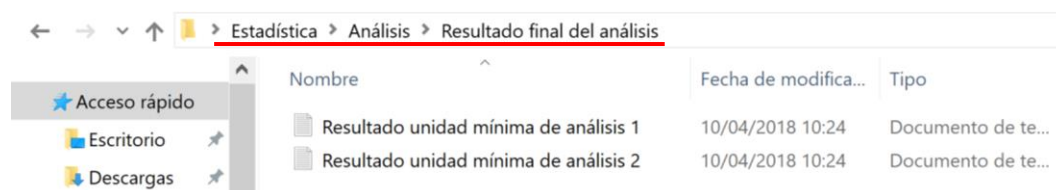


Figura 3. Carpeta Resultado final del análisis.

4.4 Documento de validación

El documento de validación (SOP-PMBGD ww) es una plantilla que contiene todos los ítems para evaluar la consistencia de los resultados. Este documento se utilizará por el bioestadístico analista para la validación de cada una de las unidades mínimas de análisis, se empleará un documento diferente para cada UMA. El bioestadístico revisor será el encargado de revisar el informe de resultados estadístico junto con el resto de información detallada anteriormente. El documento se ordena atendiendo a la estructura del plan de validación: Código, ejecución y resultado obtenido. El documento SOP-PMBGD ww contiene casillas dentro de cada ítem para marcar las opciones correspondientes, que deberán ser

		SOP-PMGD
	Procedimiento Normalizado de Trabajo para la VALIDACIÓN DEL INFORME DE RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE UN ENSAYO CLÍNICO	Edición: 3 Fecha entrada en vigor: Página 9 de 12

cumplimentadas por el bioestadístico analista. Además, el documento de validación SOP-PMBGD ww incorpora una columna a la derecha que deberá ser rellenada por el bioestadístico revisor. También se incorporan dos cuadros en blanco para comentarios al final, uno para el bioestadístico analista y otro para el bioestadístico revisor, en el que se anotará cualquier error o discrepancia encontrada por parte de los dos bioestadísticos. Todos los documentos deberán ser firmados por la persona encargada de la validación (tanto por el bioestadístico analista como el bioestadístico revisor).

Las casillas del documento que corresponden a la columna “Revisor” se cumplimentarán con “✓” en caso de ser correcta la información y se dejarán en blanco en el caso contrario, especificando en la parte de comentarios el número de ítem y las anotaciones necesarias.

El bioestadístico analista poseerá una copia del documento SOP-PMBGD ww para cada UMA, el bioestadístico revisor poseerá una copia de los documentos rellenos por el bioestadístico analista en los que deberá rellenar la columna “Revisor”.

Toda la información de validación de cada UMA también se deberá guardar dentro del apartado Informe en la carpeta “Validación” (Figura 4). El informe de resultados estadístico validado se guardará en el apartado “Informe” en la carpeta “Informe Estadístico”.

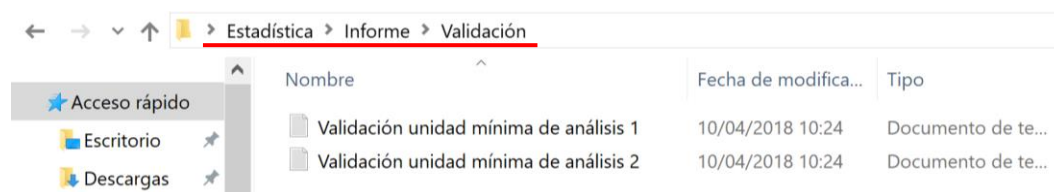


Figura 4. Carpeta Validación.

Ver SOP-PMBGD ww en Anexo.

		SOP-PMGD
	Procedimiento Normalizado de Trabajo para la VALIDACIÓN DEL INFORME DE RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE UN ENSAYO CLÍNICO	Edición: 3 Fecha entrada en vigor: Página 10 de 12

4.5 Discrepancias y gestión de los cambios

Cualquier error o descubrimiento resultante de las comprobaciones será anotado en la parte final del documento de validación por el bioestadístico revisor. Con toda la información el revisor decidirá si acepta o rechaza el informe y una copia del documento SOP-PMBGD ww será enviada al bioestadístico analista. En caso de discrepancias entre el bioestadístico revisor y los resultados proporcionados por el bioestadístico analista, se procederá a la reunión de ambos y revisión por parte de éstos de los procedimientos. Se aplicarán los cambios necesarios por parte de los bioestadísticos, todos los cambios realizados serán notificados en una nueva versión del informe de resultados estadístico.

Una vez hechas las modificaciones oportunas se volverá a realizar las comprobaciones de los nuevos resultados, indicando en el nuevo documento de validación la versión, con el objetivo de emitir un informe final de resultados válido conforme con la Directiva 2001/83/CE e ICH E3.

Las comprobaciones se consideran exitosas cuando no se encuentra ninguna discrepancia ni ningún error.

5. **RESPONSABILIDADES**

Responsable	Acción
♀ ♀ Bioestadístico analista	<p>✕ Generar el informe de resultados estadístico</p> <p>✕ Validar su informe de resultados estadístico</p> <p>✕ Responder las consultas relacionadas con el informe de resultados estadístico</p> <p>✕ Actualizar el informe de resultados estadístico</p>

	Procedimiento Normalizado de Trabajo para la VALIDACIÓN DEL INFORME DE RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE UN ENSAYO CLÍNICO	SOP-PMGD Edición: 3 Fecha entrada en vigor: Página 11 de 12
--	--	--

Responsable

Acción

👤 👤 Bioestadístico revisor

✂ Validación por revisión del informe de resultados estadístico

✂ Comunicar cualquier consulta o error del informe de resultados estadístico

✂ Resolver discrepancias

✂ Actualizar el documento de validación

6. BIBLIOGRAFÍA

📄 Real Decreto 1090/2015, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos, Diciembre 2015.

📄 Directiva 2001/83/CE, Anexo I, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, Noviembre 2001.

📄 ICH E3 Good Clinical Practice, Structure and content of clinical study reports. International Conference of Harmonisation (ICH), version 4, Noviembre 1995.

📄 ICH E6 Good Clinical Practice, Clinical Trial Protocol and protocol amendment(s). International Conference of Harmonisation (ICH), version 4, Junio 1996.

📄 ICH E9 Good Clinical Practice, Statistical principles for clinical trials, International Conference of Harmonisation (ICH), version 4, Febrero 1998.

📄 Matthews CI, Shilling BC. Validating Clinical Trial Data Reporting with SAS. Cary, NC: SAS Institute INC.; 2008.

		SOP-PMGD
	Procedimiento Normalizado de Trabajo para la VALIDACIÓN DEL INFORME DE RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE UN ENSAYO CLÍNICO	Edición: 3 Fecha entrada en vigor: Página 12 de 12

☞ Requirements for Certification of ECRIN Data Centres, European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN).

☞ UNE-EN ISO 9000. Sistemas de gestión a la Calidad. Fundamentos y vocabulario.

☞ Referencias a otros PNTs:

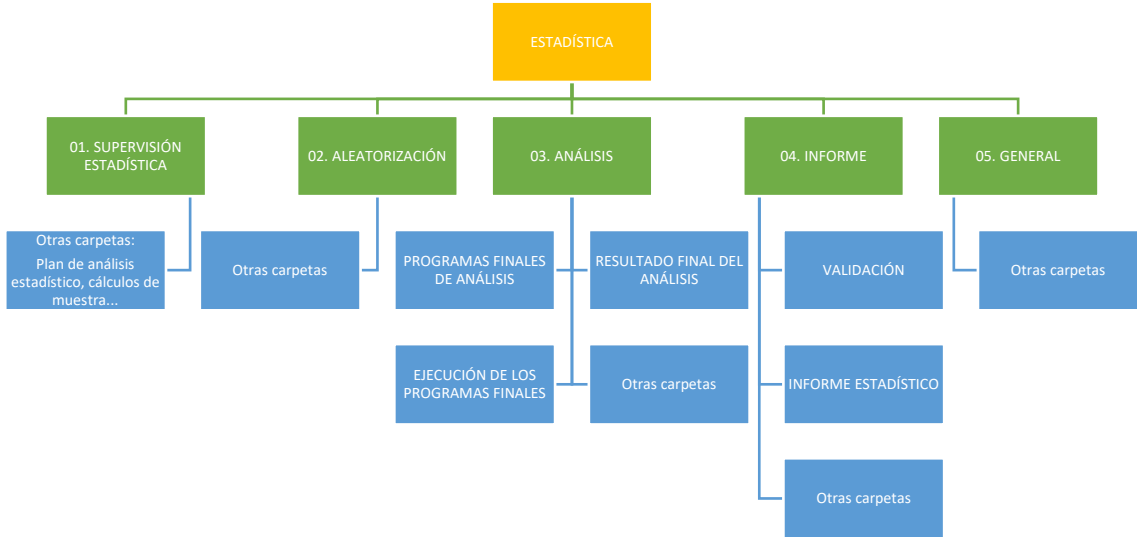
-SOP-PMBGD10 Data Validation (PNT específico del promotor)

7. **ANEXOS**

☞ Estructura carpetas estadísticas

☞ Documento de validación SOP-PMBGD ww

		SOP-PMGD
	Estructura carpetas estadísticas	Edición: 3 Fecha entrada en vigor: Página x de y



ANEXO III

INSERTAR
LOGOTIPO AQUÍ

SOP-PMBGD ww

Versión:

Nombre del promotor

Información

Nombre del estudio:

Fecha:

Bioestadístico
analista:

Unidad mínima de
análisis:

Versión
documento
validado:

Bioestadístico
Revisor:

Código

	Revisor
<p>1.Tipo de código (marque todas las casillas necesarias):</p> <div> <input type="checkbox"/> Manejo de datos <input type="checkbox"/> Procedimientos para el análisis de datos </div> <div> <input type="checkbox"/> Funciones <input type="checkbox"/> Creación de tablas, listas o figuras </div> <div> <input type="checkbox"/> Otros </div> <p>*En caso de marcar manejo de datos especificar:</p> <div> <input type="checkbox"/> Unión de bases de datos <input type="checkbox"/> Transformación de variables </div> <div> <input type="checkbox"/> Datos perdidos <input type="checkbox"/> Datos atípicos </div> <div> <input type="checkbox"/> Otros </div>	<input type="checkbox"/>
<p>2.Indique número de variables implicadas (incluyendo la variable objetivo):</p>	<input type="checkbox"/>
<p>3.Tipo de variables (sin incluir la variable objetivo) (marque todas las casillas necesarias):</p> <div> <input type="checkbox"/> Continuas <input type="checkbox"/> Discretas </div> <div> <input type="checkbox"/> Categóricas <input type="checkbox"/> Otros </div>	<input type="checkbox"/>
<p>4.Método estadístico utilizado (marque todas las casillas necesarias):</p> <div> <input type="checkbox"/> T Test <input type="checkbox"/> Anova </div> <div> <input type="checkbox"/> Wilcoxon <input type="checkbox"/> Otros </div> <div> <input type="checkbox"/> Modelo </div>	<input type="checkbox"/>
<p>5.Tipo de contraste:</p> <div> <input type="checkbox"/> Superioridad <input type="checkbox"/> No inferioridad </div> <div> <input type="checkbox"/> Igualdad <input type="checkbox"/> No procede </div>	<input type="checkbox"/>
<p>6.Nivel de significación utilizado:</p> <div> <input type="checkbox"/> 0.01 <input type="checkbox"/> 0.05 </div> <div> <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> No procede </div>	<input type="checkbox"/>
<p>7.Población utilizada:</p> <div> <input type="checkbox"/> Intención de tratar <input type="checkbox"/> Por protocolo </div> <div> <input type="checkbox"/> Otra </div>	<input type="checkbox"/>

Ejecución

	Revisor
<p>8.Existen avisos ("warnings"), notas o errores (en la consola o Log) de los programas creados:</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No </p> <p>*En caso de que existan indicar como se procedió:</p>	<input type="checkbox"/>
<p>9.El número de observaciones de un paso a otro es el correcto (corresponde con el indicado en el protocolo y en el PAE):</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No </p> <p>*Indicar número de observaciones:</p>	<input type="checkbox"/>

Resultados

	Revisor
<p>10.La presentación de las variables es adecuada:</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No </p>	<input type="checkbox"/>
<p>11.Corresponde el número de sujetos con la población establecida:</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No </p> <p>*Indicar número de sujetos:</p>	<input type="checkbox"/>
<p>12.Son coherentes los resultados (valores, signos...etc):</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No </p>	<input type="checkbox"/>
<p>13.Se aportan de forma correcta todos los resultados requeridos en el protocolo y PAE para cada variable:</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No </p> <p>*Indicar tipo de información que se aporta (marque todas las casillas necesarias):</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Estadística descriptiva <input type="checkbox"/> p-valores <input type="checkbox"/> Otros </div> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Medidas de efecto <input type="checkbox"/> Intervalos de confianza/probabilidad </div> </div>	<input type="checkbox"/>
<p>14.Los títulos, pies de figuras y abreviaturas corresponden con las establecidas en el PAE:</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No </p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> No procede <input type="checkbox"/> Se desconoce </p>	<input type="checkbox"/>

Firma del bioestadístico analista

Fecha

Comentarios analista:

Aprobación del revisor

- ☐ Aprobado
- ☐ Pendiente de revisión

Comentarios:

Firma del Bioestadístico revisor

Fecha Revisión

ANEXO IV

INSERTAR
LOGOTIPO AQUÍ

SOP-PMBGD ww

Versión: 1.0

Nombre del promotor

Información

Nombre del estudio: HowLona Study

Fecha:

15-MARZO-2018

Versión
documento
validado:

2.0

Bioestadístico
analista:

M CARMEN ROMERO

Bioestadístico
Revisor:

DLP

Unidad mínima de
análisis:

Objetivo Principal

Código

	Revisor
<p>1. Tipo de código (marque todas las casillas necesarias):</p> <div> <input type="checkbox"/> Manejo de datos <input checked="" type="checkbox"/> Procedimientos para el análisis de datos </div> <div> <input type="checkbox"/> Funciones <input type="checkbox"/> Creación de tablas, listas o figuras </div> <div> <input type="checkbox"/> Otros </div> <p>*En caso de marcar manejo de datos especificar:</p> <div> <input type="checkbox"/> Unión de bases de datos <input type="checkbox"/> Transformación de variables </div> <div> <input type="checkbox"/> Datos perdidos <input type="checkbox"/> Datos atípicos </div> <div> <input type="checkbox"/> Otros </div>	✓
2. Indique número de variables implicadas (incluyendo la variable objetivo): 2	✓
<p>3. Tipo de variables (sin incluir la variable objetivo) (marque todas las casillas necesarias):</p> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Continuas <input type="checkbox"/> Discretas </div> <div> <input type="checkbox"/> Categóricas <input type="checkbox"/> Otros </div>	✓
<p>4. Método estadístico utilizado (marque todas las casillas necesarias):</p> <div> <input checked="" type="checkbox"/> T Test <input type="checkbox"/> Anova </div> <div> <input type="checkbox"/> Wilcoxon <input type="checkbox"/> Otros </div> <div> <input type="checkbox"/> Modelo </div>	✓
<p>5. Tipo de contraste:</p> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Superioridad <input type="checkbox"/> No inferioridad </div> <div> <input type="checkbox"/> Igualdad <input type="checkbox"/> No procede </div>	✓
<p>6. Nivel de significación utilizado:</p> <div> <input type="checkbox"/> 0.01 <input checked="" type="checkbox"/> 0.05 </div> <div> <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> No procede </div>	✓
<p>7. Población utilizada:</p> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Intención de tratar <input type="checkbox"/> Por protocolo </div> <div> <input type="checkbox"/> Otra </div>	✓

Ejecución

	Revisor
<p>8.Existen avisos ("warnings"), notas o errores (en la consola o Log) de los programas creados:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p>*En caso de que existan indicar como se procedió: no se hizo nada, notas habituales en SAS</p>	✓
<p>9.El número de observaciones de un paso a otro es el correcto (corresponde con el indicado en el protocolo y en el PAE):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p>*Indicar número de observaciones: 157</p>	✓

Resultados

	Revisor
<p>10.La presentación de las variables es adecuada:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>	✓
<p>11.Corresponde el número de sujetos con la población establecida:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p>*Indicar número de sujetos: 157</p>	✓
<p>12.Son coherentes los resultados (valores, signos...etc):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>	✓
<p>13.Se aportan de forma correcta todos los resultados requeridos en el protocolo y PAE para cada variable:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p>*Indicar tipo de información que se aporta (marque todas las casillas necesarias):</p> <p> <input checked="" type="checkbox"/> Estadística descriptiva <input type="checkbox"/> Medidas de efecto <input checked="" type="checkbox"/> p-valores <input checked="" type="checkbox"/> Intervalos de confianza/probabilidad <input type="checkbox"/> Otros </p>	✓
<p>14.Los títulos, pies de figuras y abreviaturas corresponden con las establecidas en el PAE:</p> <p> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede <input checked="" type="checkbox"/> Se desconoce </p>	✓

Firma del bioestadístico analista

Fecha

15-MARZO-2018

M CARMEN ROMERO

Comentarios analista:

Punto 14: no se puede rellenar ya que no se dispone del PAE.

Aprobación del revisor

- ☒ Aprobado
☐ Pendiente de revisión

Comentarios:

Firma del Bioestadístico revisor

Fecha Revisión

17-MARZO-2018

DLP

ANEXO V

Código UMA 1 ensayo clínico WOMAN

```
proc import
    datafile='C:\Users\u584224\Desktop\WOMAN\Base de datos\18.04.03 BaseDatos Woman.txt'
    dbms=dlm
    out=WOMAN2
replace;
    delimiter='&';
run;
*TABLA 1 ARTICULO;
data woman2;
set woman2;
if Tratamiento=0 then Trat=1;
if Tratamiento=1 then Trat=0;
run;

data woman2;
set woman2;
if Volumen=3 then Volumen=2;
run;

proc format;
value Edad 1 = '<16'
2 = '16-25'
3 = '26-33'
4 = '>34'
.='Perdidos';
value Parto_hosp 0='No'
1='Sí'
.='Perdidos';
value Tipo_parto 0='Vaginal'
1='Por cesárea'
.='Perdidos';
```

```

value Tiempo_aleat 0='<1'
1='>1 & <3'
2='>3'
.='Perdidos';
value Placenta 0='No'
1='Sí';
value Causa_hemo 0 = 'Atonía uterina'
1 = 'Placenta previa'
2 = 'Trauma quirúrgico'
3 = 'Otros'
.='Perdidos';
value Presion 0 = '>90'
1 = '<90'
.='Perdidos';
value Volumen 0 = '<500'
1 = '>500 & <1000'
2 = '>1000'
.='Perdidos';
value Profilaxis 0='No'
1='Sí'
.='Perdidos';
value Hemodinamica 0='No'
1='Sí';
value Trat 0='Grupo de ácido tranexámico (n=10051)'
1='Grupo Placebo (n=10009)';
run;

proc format;
    picture pctfmt (round)
        low-high='(09.99%)' (prefix='(' mult=100);
run;

```

```

ods rtf startpage=never;

PROC TABULATE DATA=Woman2 style={just=center};

    CLASSlevel Edad Parto_hosp Tipo_parto Tiempo_aleat Placenta Causa_hemo Presion
Volumen Profilaxis Hemodinamica

        / s=[just=right];

    CLASS Edad Parto_hosp Tipo_parto Tiempo_aleat Placenta Causa_hemo Presion
Volumen Profilaxis Hemodinamica trat

        / missing;

    TABLE (Edad='Edad (años)' Parto_hosp='Parto en el mismo hospital de
aleatorización' Tipo_parto='Tipo de parto'

        Tiempo_aleat='Tiempo entre el parto y la aleatorización' Placenta='Placenta
expulsada por completo'

        Causa_hemo='Causa principal de la hemorragia' Presion='Presión sanguínea
sistólica (mmHg)' Volumen='Volumen de sangre perdida (mL)'

        Profilaxis='Profilaxis uterotónica' Hemodinamica='Signos clínicos de
inestabilidad hemodinámica'),

        Trat='Tratamiento'*(N='' colPCTN=''*f=pctfmt.) /rts=20 MISSTEXT='0';

    title 'Tabla 1: Características basales de los participantes antes de la
aleatorización';

    footnote 'Incluye los pacientes aleatorizados 24h después del parto';

    format Edad Edad. Parto_hosp Parto_hosp. Tipo_parto Tipo_parto. Tiempo_aleat
Tiempo_aleat. Placenta Placenta. Causa_hemo Causa_hemo.

        Presion Presion. Volumen Volumen. Profilaxis Profilaxis. Hemodinamica
Hemodinamica. Trat Trat.;

RUN;

ods rtf close;

```


Información proporcionada en SAS al ejecutar el código (Log) de la UMA 1 ensayo clínico WOMAN

```
NOTE: SAS initialization used:
      real time          0.65 seconds
      cpu time           0.51 seconds

1
2  proc import
3      datafile='C:\Users\u584224\Desktop\WOMAN\Base de datos\18.04.03
3  ! BaseDatos Woman.txt'
4      dbms=dlm
5      out=WOMAN2
6  replace;
7      delimiter='&';
8  run;

9  /*****
10 *   PRODUCT:   SAS
11 *   VERSION:   9.4
12 *   CREATOR:   External File Interface
13 *   DATE:      10MAY18
14 *   DESC:      Generated SAS Datastep Code
15 *   TEMPLATE SOURCE: (None Specified.)
16 *****/
17  data WORK.WOMAN2    ;
18  %let _EFIERR_ = 0; /* set the ERROR detection macro variable */
19  infile 'C:\Users\u584224\Desktop\WOMAN\Base de datos\18.04.03
19 ! BaseDatos Woman.txt' delimiter = '&' MISSOVER DSD lrecl=32767 firstobs=2 ;
20      informat i best32. ;
21      informat Tratamiento best32. ;
```

```

22      informat Edad best32. ;
23      informat Parto_hosp best32. ;
24      informat Placenta best32. ;
25      informat Presion best32. ;
26      informat Volumen best32. ;
27      informat Profilaxis best32. ;
28      informat Hemodinamica best32. ;
29      informat Muerte best32. ;
30      informat Histerectomia best32. ;
31      informat Conjunta best32. ;
32      informat Causa_muerte $1. ;
33      informat Tiempo_aleat best32. ;
34      informat Hemo best32. ;
35      informat Causa_hemo best32. ;
36      informat Tipo_parto best32. ;
37      informat Intervencion best32. ;
38      informat Tipo_Intervencion best32. ;
39      informat Tromboembolia $1. ;
40      informat Complicaciones best32. ;
41      informat Cant_uterotonic best32. ;
42      informat Calidad $1. ;
43      informat Oxitocina best32. ;
44      informat Ergometrina best32. ;
45      informat Misoprostol best32. ;
46      informat Prostaglandina best32. ;
47      format i best12. ;
48      format Tratamiento best12. ;
49      format Edad best12. ;
50      format Parto_hosp best12. ;
51      format Placenta best12. ;
52      format Presion best12. ;

```

```

53         format Volumen best12. ;
54         format Profilaxis best12. ;
55         format Hemodinamica best12. ;
56         format Muerte best12. ;
57         format Histerectomia best12. ;
58         format Conjunta best12. ;
59         format Causa_muerte $1. ;
60         format Tiempo_aleat best12. ;
61         format Hemo best12. ;
62         format Causa_hemo best12. ;
63         format Tipo_parto best12. ;
64         format Intervencion best12. ;
65         format Tipo_Intervencion best12. ;
66         format Tromboembolia $1. ;
67         format Complicaciones best12. ;
68         format Cant_uterotonic best12. ;
69         format Calidad $1. ;
70         format Oxitocina best12. ;
71         format Ergometrina best12. ;
72         format Misoprostol best12. ;
73         format Prostaglandina best12. ;
74     input
75         i
76         Tratamiento
77         Edad
78         Parto_hosp
79         Placenta
80         Presion
81         Volumen
82         Profilaxis
83         Hemodinamica

```

```

84             Muerte
85             Histerectomia
86             Conjunta
87             Causa_muerte $
88             Tiempo_aleat
89             Hemo
90             Causa_hemo
91             Tipo_parto
92             Intervencion
93             Tipo_Intervencion
94             Tromboembolia $
95             Complicaciones
96             Cant_uterotonic
97             Calidad $
98             Oxitocina
99             Ergometrina
100            Misoprostol
101            Prostaglandina
102            ;
103            if _ERROR_ then call symputx('_EFIERR_',1); /* set ERROR detection
103! macro variable */
104            run;

```

NOTE: The infile 'C:\Users\u584224\Desktop\WOMAN\Base de datos\18.04.03
BaseDatos Woman.txt' is:

```

Filename=C:\Users\u584224\Desktop\WOMAN\Base de datos\18.04.03 BaseDatos
Woman.txt,
RECFM=V,LRECL=32767,File Size (bytes)=1075365,
Last Modified=09 de abril de 2018 11H06,
Create Time=09 de abril de 2018 11H06

```

NOTE: 20060 records were read from the infile

'C:\Users\u584224\Desktop\WOMAN\Base de datos\18.04.03 BaseDatos
Woman.txt'.

The minimum record length was 42.

The maximum record length was 55.

NOTE: The data set WORK.WOMAN2 has 20060 observations and 27 variables.

NOTE: DATA statement used (Total process time):

real time 0.20 seconds

cpu time 0.17 seconds

20060 rows created in WORK.WOMAN2 from C:\Users\u584224\Desktop\WOMAN\Base de
datos\18.04.03 BaseDatos Woman.txt.

NOTE: WORK.WOMAN2 data set was successfully created.

NOTE: The data set WORK.WOMAN2 has 20060 observations and 27 variables.

NOTE: PROCEDURE IMPORT used (Total process time):

real time 0.25 seconds

cpu time 0.21 seconds

105 *TABLA 1 ARTICULO;

106 data woman2;

107 set woman2;

108 if Tratamiento=0 then Trat=1;

109 if Tratamiento=1 then Trat=0;

110 run;

NOTE: There were 20060 observations read from the data set WORK.WOMAN2.

NOTE: The data set WORK.WOMAN2 has 20060 observations and 28 variables.

NOTE: DATA statement used (Total process time):

real time 0.03 seconds

cpu time 0.03 seconds

```
111
112 data woman2;
113 set woman2;
114 if Volumen=3 then Volumen=2;
115 run;
```

NOTE: There were 20060 observations read from the data set WORK.WOMAN2.

NOTE: The data set WORK.WOMAN2 has 20060 observations and 28 variables.

NOTE: DATA statement used (Total process time):

real time	0.01 seconds
cpu time	0.00 seconds

```
116
117 proc format;
118 value Edad 1 = '<16'
119 2 = '16-25'
120 3 = '26-33'
121 4 = '>34'
122 .='Perdidos';
```

NOTE: Format EDAD has been output.

```
123 value Parto_hosp 0='No'
124 1='Sí'
125 .='Perdidos';
```

NOTE: Format PARTO_HOSP has been output.

```
126 value Tipo_parto 0='Vaginal'
127 1='Por cesárea'
128 .='Perdidos';
```

NOTE: Format TIPO_PARTO has been output.

```
129 value Tiempo_aleat 0='<1'
130 1='>1 & <3'
131 2='>3'
132 .='Perdidos';
```

```

NOTE: Format TIEMPO_ALEAT has been output.
133 value Placenta 0='No'
134 1='Sí';
NOTE: Format PLACENTA has been output.
135 value Causa_hemo 0 = 'Atonía uterina'
136 1 = 'Placenta previa'
137 2 = 'Trauma quirúrgico'
138 3 = 'Otros'
139 .='Perdidos';
NOTE: Format CAUSA_HEMO has been output.
140 value Presion 0 = '>90'
141 1 = '<90'
142 .='Perdidos';
NOTE: Format PRESION has been output.
143 value Volumen 0 = '<500'
144 1 = '>500 & <1000'
145 2 = '>1000'
146 .='Perdidos';
NOTE: Format VOLUMEN has been output.
147 value Profilaxis 0='No'
148 1='Sí'
149 .='Perdidos';
NOTE: Format PROFILAXIS has been output.
150 value Hemodinamica 0='No'
151 1='Sí';
NOTE: Format HEMODINAMICA has been output.
152 value Trat 0='Grupo de ácido tranexámico (n=10051)'
153 1='Grupo Placebo (n=10009)';
NOTE: Format TRAT has been output.
154 run;

```

NOTE: PROCEDURE FORMAT used (Total process time):

real time 0.13 seconds

cpu time 0.10 seconds

155

156 proc format;

157 picture pctfmt (round)

158 low-high='(09.99%)' (prefix='(' mult=100);

NOTE: Format PCTFMT has been output.

159 run;

NOTE: PROCEDURE FORMAT used (Total process time):

real time 0.01 seconds

cpu time 0.01 seconds

160 ods rtf startpage=never;

NOTE: Writing RTF Body file: sasrtf.rtf

161 PROC TABULATE DATA=Woman2 style={just=center};

NOTE: Writing HTML Body file: sashtml.htm

162 CLASSlevel Edad Parto_hosp Tipo_parto Tiempo_aleat Placenta

162! Causa_hemo Presion Volumen Profilaxis Hemodinamica

163 / s=[just=right];

164 CLASS Edad Parto_hosp Tipo_parto Tiempo_aleat Placenta Causa_hemo

164! Presion Volumen Profilaxis Hemodinamica trat

165 / missing;

166 TABLE (Edad='Edad (años)' Parto_hosp='Parto en el mismo hospital de

166! aleatorización' Tipo_parto='Tipo de parto'

167 Tiempo_aleat='Tiempo entre el parto y la aleatorización'

167! Placenta='Placenta expulsada por completo'

168 Causa_hemo='Causa principal de la hemorragia' Presion='Presión

168! sanguínea sistólica (mmHg)' Volumen='Volumen de sangre perdida (mL)'

169 Profilaxis='Profilaxis uterotónica' Hemodinamica='Signos clínicos de

169! inestabilidad hemodinámica'),


```

170      Trat='Tratamiento'*(N='' colPCTN=''*f=pctfmt.) /rts=20 MISSTEXT='0';
171      title 'Tabla 1: Características basales de los participantes antes de
171! la aleatorización';
172      footnote 'Incluye los pacientes aleatorizados 24h después del parto';
173      format Edad Edad. Parto_hosp Parto_hosp. Tipo_parto Tipo_parto.
173! Tiempo_aleat Tiempo_aleat. Placenta Placenta. Causa_hemo Causa_hemo.
174      Presion Presion. Volumen Volumen. Profilaxis Profilaxis. Hemodinamica
174! Hemodinamica. Trat Trat.;
175  RUN;

```

NOTE: There were 20060 observations read from the data set WORK.WOMAN2.

NOTE: PROCEDURE TABULATE used (Total process time):

real time	0.36 seconds
cpu time	0.23 seconds

```

176  ods rtf close;

```

Resultado obtenido para la UMA 1 del ensayo clínico WOMAN

Tabla 1: Características basales de los participantes antes de la aleatorización

	Tratamiento			
	Grupo de ácido tranexámico (n=10051)		Grupo Placebo (n=10009)	
Edad (años)				
Perdidos	5	(0.05%)	8	(0.08%)
<16	91	(0.91%)	301	(3.01%)
16-25	3476	(34.58%)	3048	(30.45%)
26-33	4484	(44.61%)	4667	(46.63%)
>34	1995	(19.85%)	1985	(19.83%)
Parto en el mismo hospital de aleatorización				
Perdidos	472	(4.70%)	522	(5.22%)
No	1191	(11.85%)	1182	(11.81%)
Sí	8388	(83.45%)	8305	(82.98%)
Tipo de parto				
Perdidos	26	(0.26%)	42	(0.42%)
Vaginal	7337	(73.00%)	7269	(72.62%)
Por cesárea	2688	(26.74%)	2698	(26.96%)
Tiempo entre el parto y la aleatorización				
<1	4962	(49.37%)	4895	(48.91%)
>1 & <3	2690	(26.76%)	2610	(26.08%)
>3	2399	(23.87%)	2504	(25.02%)
Placenta expulsada por completo				
No	1017	(10.12%)	1003	(10.02%)
Sí	9034	(89.88%)	9006	(89.98%)
Causa principal de la hemorragia				
Perdidos	115	(1.14%)	119	(1.19%)
Atonía uterina	6585	(65.52%)	6432	(64.26%)
Placenta previa	913	(9.08%)	930	(9.29%)
Trauma quirúrgico	1748	(17.39%)	1780	(17.78%)
Otros	690	(6.86%)	748	(7.47%)
Presión sanguínea sistólica (mmHg)				
Perdidos	50	(0.50%)	64	(0.64%)
>90	8124	(80.83%)	8086	(80.79%)
<90	1877	(18.67%)	1859	(18.57%)
Volumen de sangre perdida (mL)				
Perdidos	107	(1.06%)	0	0
<500	303	(3.01%)	297	(2.97%)
>500 & <1000	4932	(49.07%)	4904	(49.00%)
>1000	4709	(46.85%)	4808	(48.04%)
Profilaxis uterotónica				
Perdidos	226	(2.25%)	293	(2.93%)
No	95	(0.95%)	97	(0.97%)
Sí	9730	(96.81%)	9619	(96.10%)
Signos clínicos de inestabilidad hemodinámica				
No	4128	(41.07%)	4161	(41.57%)
Sí	5923	(58.93%)	5848	(58.43%)

Incluye los pacientes aleatorizados 24h después del parto

ANEXO VI

INSERTAR
LOGOTIPO AQUÍ

SOP-PMBGD ww

Versión: 1.0

Nombre del promotor

Información

Nombre del estudio: WOMAN

Fecha:

26-ABRIL-2018

Versión
documento
validado:

1.0

Biostatístico
analista:

M CARMEN ROMERO

Revisor:

DLP

Unidad mínima de
análisis:

TABLA 1. Características basales de los participantes antes de la aleatorización

Código

	Revisor
<p>1. Tipo de código (marque todas las casillas necesarias):</p> <div> <input type="checkbox"/> Manejo de datos <input type="checkbox"/> Procedimientos para el análisis de datos </div> <div> <input type="checkbox"/> Funciones <input checked="" type="checkbox"/> Creación de tablas, listas o figuras </div> <div> <input type="checkbox"/> Otros </div> <p>*En caso de marcar manejo de datos especificar:</p> <div> <input type="checkbox"/> Unión de bases de datos <input type="checkbox"/> Transformación de variables </div> <div> <input type="checkbox"/> Datos perdidos <input type="checkbox"/> Datos atípicos </div> <div> <input type="checkbox"/> Otros </div>	✓
2. Indique número de variables implicadas (incluyendo la variable objetivo): 11	✓
<p>3. Tipo de variables (sin incluir la variable objetivo) (marque todas las casillas necesarias):</p> <div> <input type="checkbox"/> Continuas <input type="checkbox"/> Discretas </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Categóricas <input type="checkbox"/> Otros </div>	✓
<p>4. Método estadístico utilizado (marque todas las casillas necesarias):</p> <div> <input type="checkbox"/> T Test <input type="checkbox"/> Anova </div> <div> <input type="checkbox"/> Wilcoxon <input checked="" type="checkbox"/> Otros Tablas de frecuencia </div> <div> <input type="checkbox"/> Modelo </div>	✓
<p>5. Tipo de contraste:</p> <div> <input type="checkbox"/> Superioridad <input type="checkbox"/> No inferioridad </div> <div> <input type="checkbox"/> Igualdad <input checked="" type="checkbox"/> No procede </div>	✓
<p>6. Nivel de significación utilizado:</p> <div> <input type="checkbox"/> 0.01 <input type="checkbox"/> 0.05 </div> <div> <input type="checkbox"/> Otro <input checked="" type="checkbox"/> No procede </div>	✓
<p>7. Población utilizada:</p> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Intención de tratar <input type="checkbox"/> Por protocolo </div> <div> <input type="checkbox"/> Otro </div>	✓

Ejecución

	Revisor
<p>8.Existen avisos ("warnings"), notas o errores (en la consola o Log) de los programas creados:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p>*En caso de que existan indicar como se procedió: no se hizo nada, notas habituales.</p>	✓
<p>9.El número de observaciones de un paso a otro es el correcto (corresponde con el indicado en el protocolo y en el SAP):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p>*Indicar número de observaciones: 20060</p>	✓

Resultados

	Revisor
<p>10.La presentación de las variables es adecuada:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>	✓
<p>11.Corresponde el número de sujetos con la población establecida:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p>*Indicar número de sujetos: 20060</p>	✓
<p>12.Son coherentes los resultados (valores, signos...etc):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p>	✓
<p>13.Se aportan de forma correcta todos los resultados requeridos en el protocolo y SAP para cada variable:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p>*Indicar tipo de información que se aporta (marque todas las casillas necesarias):</p> <p> <input checked="" type="checkbox"/> Estadística descriptiva <input type="checkbox"/> Medidas de efecto <input type="checkbox"/> p-valores <input type="checkbox"/> Intervalos de confianza/probabilidad <input type="checkbox"/> Otros </p>	✓
<p>14.Los títulos, pies de figuras y abreviaturas corresponden con las establecidas en el SAP:</p> <p> <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede <input type="checkbox"/> Se desconoce </p>	<input type="checkbox"/>

Firma del bioestadístico analista

Fecha

26-ABRIL-2018

MCARMEN ROMERO

Comentarios analista:

En las variables: Tiempo entre el parto y la aleatorización, Presión sanguínea sistólica (mmHg) y Volumen de sangre perdida (mL) los símbolos mayor o igual que y menor o igual que se sustituyeron ya que al generar la tabla en SAS no los reconocía.

Aprobación del revisor

- ☒ Aprobado
- ☐ Pendiente de revisión

Comentarios:

Se detectan algunos problemas con los signos mayor o igual. Indicado en comentario del bioestadístico analista.

Firma del revisor

Fecha Revisión

10-MAYO-2018

DLP